# التحري عن دي ايتيلين غليكول في الأشكال

# الصيدلانية الحاوية على سواغات عديدة الغول

# *Detection of Diethylene Glycol in The Pharmaceutical Preparations containing Polyols Excipients*

بحث علمي لنيل درجة الماجستير في مراقبة الأدوية


إعداد الصيدلانية

**هدى علي غانم**

بإشراف ................ ومشاركة

أ.د. محمد عمار الخياط ....... أ.د. محمد عامر الماديني

جامعة دمشق – كلية الصيدلة




All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية

**2009 – 1430**

# كلمة شكر

أبدأ بشكر الله عز وجل الذي وفقني بفضله لإنجاز هذا العمل على الوجه الذي كنت أرجوه، ويسر لي أناس ساعدوني ووقفوا إلى جانبي في عملي هذا فشكري الجزيل لكل من كان له دور في إنجاز هذا العمل، وأخص بذلك والدي وإخوتي الأعزاء الذين لهم الفضل الأكبر علي.

أشكر الأستاذ الدكتور محمد عمار الخياط على تفضله بالإشراف على رسالة الماجستير، وعلى نصائحه القيمة وعلى كل ما قدمه لي من دعم ومساندة وتوجيهات قيمة، فله مني جزيل الشكر.

وأشكر الأستاذ الدكتور محمد عامر المارديني نائب رئيس جامعة دمشق للشؤون العلمية على كل الدعم العلمي والمعنوي الذي قدمه لي، وعلى مشاركته بالإشراف على رسالة الماجستير، فلم يبخل علي بشيء سألته عنه في كل زمان ومكان، جزاه الله عني خير الجزاء.

أشكر الأستاذ الدكتور وريد خياطة والدكتور سامر حيدر على مشاركتهما في لجنة الحكم

وأشكر الأستاذ الدكتور أنطون اللحام عميد كلية الصيدلة، والأستاذ الدكتور خليل القوتلي نائب العميد للشؤون العلمية، والأستاذ الدكتور عامر زمريق نائب العميد للشؤون الإدارية على كل الدعم والمساندة والتسهيلات فلهم مني جزيل الشكر.

وأشكر الأستاذ الدكتور فيصل الجندي رئيس قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية على ما قدمه من مساندة كبيرة.

وأوجه عميق شكري إلى أسرة كلية الصيدلة على كل ما ساعدوني به ووقفوا إلى جانبي بدعمهم العلمي والمعنوي الكبير وأخص بذلك الأستاذة الدكتورة صوفي بركيل والزميل الصيدلاني محمد أنس كاملة.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

وأتوجه بشكري الخاص لأسرة شركة الفارس للصناعات الدوائية، وعلى رأسها المدير العام الدكتور نادر شغليل على ترحيبه بي وتقديم جميع التسهيلات والإمكانيات المتوفرة والعينات اللازمة لدراستي .

وأشكر المدير الفني الدكتور ماجد مسوتي ومديرة مختبر مراقبة الجودة الصيدلانية هلا وفائي، وأشكر جميع الزملاء في الشركة على مساعدتهم وعلى تعاونهم الكبير وأخص بالشكر الزميلة الصيدلانية منال العلي وعماد عليكو والزملاء علاء الصوص وفادي سعد الدين ولينا وأمل وانتصار .

وأتوجه بالشكر الجزيل لأسرة مديرية مخابر الرقابة والبحوث الدوائية في وزارة الصحة ممثلة بالمدير العام الدكتور حبيب عبود على اهتمامه برسالتي ودعمه الكبير وسماحه لي بتطبيق بعض الجوانب العملية، فأشكر كل الزملاء العاملين فيها على مساعدتهم الكبيرة وأخص بالشكر الزملاء الصيادلة ريم نعمة ولينا الأغا .

وأتوجه بالشكر الخالص لأسرة شركة ابن زهر للصناعات الدوائية التي بدأت فيها تجاربي ودراساتي النظرية والعملية وتعلمت فيها الكثير وأمدتني بالعينات اللازمة للدراسة، وأتوجه بشكري الخاص للدكتور هشام الكسم على ترحيبه بي ودعمي في عملي، والدكتور علي داوود وجميع الزملاء على ما قدموه لي من دعم ومساعدة وأخص بالشكر الزملاء يحيى عيد وريم شيط وسها وخلدون .

وأشكر شركة يونيفارما وشركة أوبري وشركة القنواتي وشركة دومنا وشركة سيفكو للصناعات الدوائية على تعاونهم وعلى ما قدموه لي من العينات اللازمة للدراسة .

وأشكر مركز السموم الوطني على مساعدته لي ودعمي في الجوانب النظرية في عملي .

وأشكر الزميلة الصيدلانية رنا الخوري والزميلة منال داغستاني على مساعدتهما الكبيرة، وأشكر العاملين في مخبر المراقبة الدوائية بكلية الصيدلة .

وأخيراً أقول شكراً لكل من ساعدني وكان له دور في ما وصلت إليه، وجزاهم الله عني كل خير . . . . .



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# إهداء

لله للرحمن أسأله التقى حمداً له، شكراً لما قد أنعما

وسلامنا لحبيبنا نور الهدى من جاء بالحق المبين معلما

هذي رسالة علمنا نرجو بها نوراً لما بالجهل أضحى مظلما

وأخص بالشكر الجزيل لمن رعى هذي الرسالة عالماً ومقوما

فإليك أبي في علاك بجنة أهدي المحبة والسلام وبرنا

ولأمي التي كانت عوناً لنا بحنانها وبعطفها، تسلم لنا

ولأخوة أمضيت عمري بينهم نشدو لأحلام تزين بيتنا



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# مخطط البحث

**هدف الدراسة**

**الاختصارات**

**أولاً– القسم النظري:**

1. دراسة مرجعية عن دي ايتيلين غليكول
2. دراسة مرجعية عن ايتيلين غليكول
3. دراسة مرجعية عن غليسرين
4. دراسة مرجعية عن بروبيلين غليكول
5. دراسة مرجعية عن مركبات بولي ايتيلين غليكول (بولي ايتيلين غليكول 400)
6. دراسة مرجعية عن دي ايتيلين غليكول ستيارات
7. دراسة مرجعية عن دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر
8. دراسة مرجعية عن مركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر
9. مصدوقية الطرائق التحليلية

**ثانياً– القسم العملي:**

1. المواد والأجهزة المستخدمة
2. تحضير المحاليل
3. الطرائق

**ثالثاً– النتائج**

1. اختيار الطرائق التحليلية والدراسة الكيفية
2. نتائج مصدوقية الطرائق التحليلية
3. نتائج تحليل العينات

**رابعاً– الاستنتاجات والمقترحات**

**خامساً – المراجع**

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# هدف الدراسة

تصنف مادة دي ايتيلين غليكول (DEG) على أنها مادة سامة [5,4,3,2,1]، وتسبب عند دخولها إلى جسم الإنسان حدوث اضطرابات جهازية متعددة تزداد شدتها بزيادة الكمية المتناولة إلى أن تنتهي بالوفاة [7,6,1].

وإن مادة دي ايتيلين غليكول (DEG) رخيصة الثمن نسبياً بالمقارنة مع العديد من السواغات عديدة الغول (غليسرين، بروبيلين غليكول) [9,8,7]، وتتمتع بخواص فيزيائية وكيميائية تشبه خواص مادتي الغليسرين والبروبيلين غليكول (PG) [11,10,8,7]، وهما من أكثر السواغات استخداماً في الصناعات الصيدلانية والتجميلية [12,13,10,8]، وهذا ما دفع ببعض المنتجين والباعة إلى إضافة مادة دي ايتيلين غليكول إلى هذين السواغين بصورة خاصة بقصد الغش [15,14,11,10,8,7].

وتتشكل مادة دي ايتيلين غليكول كمنتج ثانوي عند تخليق synthesis عدد من السواغات عديدة الغول أو مشتقاتها والتي تستخدم بكثرة في صناعة المستحضرات الصيدلانية والتجميلية، ونذكر منها مركبات بولي ايتيلين غليكول (PEG) بأوزانها الجزيئية المختلفة [18,17,16]، ومركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر [12]، ومن جهة أخرى تستخدم مادة دي ايتيلين غليكول نفسها كمادة أولية في تخليق سواغات أخرى هامة مثل مادة دي ايتيلين غليكول ستيارات [13,12,17,8]، ومادة دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر [13,12]. وهكذا فإن هذه السواغات قد تحتوي على شائبة DEG بنسب تختلف باختلاف طرائق التحضير والتنقية المستخدمة في إنتاجها.

وقد سجلت منظمة الصحة العالمية (WHO) منذ عام 1937 وحتى عام 2007 في بلدان مختلفة من أنحاء العالم حدوث الآلاف من حالات التسمم بمادة دي ايتيلين غليكول أكثرها عند الأطفال، انتهت في معظم الحالات بالوفاة، وقد عزت معظم هذه التسممات إلى تناول المصابين فموياً لمستحضرات صيدلانية حاوية على مادة دي ايتيلين غليكول [19,11,21,20]، ولأجل ذلك دعت معظم المنظمات والجهات المعنية بالصحة وفي مقدمتها منظمة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) إلى ضرورة كشف مادة دي ايتيلين غليكول في المستحضرات الصيدلانية والتحقق من سلامة أي دواء قبل تسويقه [22,19,6].

كما اهتمت دساتير الأدوية بكشف مادة (DEG) والمواد السامة المشابهة لها كمادة ايتيلين غليكول (EG) في العديد من هذه السواغات، فقد ذكر هذا الاختبار في أفرودة monograph كل من:

- مركبات بولي ايتيلين غليكول PEG، ومركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر بطريقة استشراب غازي وطريقة لونية في دستور الأدوية الأمريكي منذ عام 1995 [23].

- مادة دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر بطريقة استشراب غازي في دستور الأدوية البريطاني والأوربي (1998) [24] والأمريكي (2000) [25].

- مادة الغليسرين بطريقة تعتمد على الاستشراب الغازي في دستور الأدوية البريطاني والأوروبي (2000) [28,27,26,24]، والأمريكي (2002) [29,25].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

- مادة دي ايتيلين غليكول ستيارات بطريقة تعتمد على الاستشراب السائل عالي الأداء HPLC مع مكشاف RID في عام 2005 في دساتير الأدوية الأمريكي والبريطاني والأوربي (28,34,33,32,31,30)

ونشير هنا إلى أن اختبار كشف مادة DEG لم يذكر حتى الآن في دساتير الأدوية في أفرودة مادة بروبيلين غليكول (PG) (35,13,12).

ونظراً لكثرة السواغات عديدة الغول المستخدمة من جهة، وكثرة تنوع الأشكال الصيدلانية الحاوية عليها من جهة أخرى، فقد تركزت دراستنا بصورة خاصة على سواغات غليسرين والبروبيلين غليكول والبولي ايتيلين غليكول 400، وهي التي تستخدم بكثرة في الأشكال الصيدلانية الفموية كالمحاليل والشرابات والمعلقات والقطورات الفموية، والتي تشكل الجزء الأكبر والهام من الحالات التي ينتج عنها التسمم بمادة دي ايتيلين غليكول DEG.

ولذلك فإن هدف هذه الدراسة هو:

- إيجاد طرائق تحليلية متنوعة ذات مصدوقية لكشف ومقايسة مادة دي ايتيلين غليكول DEG في العديد من السواغات عديدة الغول والأشكال الصيدلانية الحاوية عليها.

- إيجاد طريقة تحليلية ذات مصدوقية تعتمد على الاستشراب السائل عالي الأداء HPLC لكشف مادة دي ايتيلين غليكول في كل من الغليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليها.

- تطوير الطرائق المذكورة في الدساتير والمراجع المختلفة، لتطبق في كشف مادة دي ايتيلين غليكول DEG في أكثر من سواغ من السواغات عديدة الغول، وفي مقدمتها طريقة الاستشراب الغازي GC وطريقة TLC.

- تطبيق هذه الطرائق التحليلية وتطويرها بحيث تكون قادرة أيضاً على كشف مادة ايتيلين غليكول EG كيفياً إلى جانب مادة دي ايتيلين غليكول DEG، وذلك لكون هاتين المادتين متقاربتين من حيث البنية والخواص الفيزيائية والكيميائية.

- استخدام هذه الطرائق التحليلية في كشف ومقايسة مادة دي ايتيلين غليكول في السواغات والأشكال الصيدلانية المتداولة محلياً.

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# الاختصارات

# Abbreviations

1- DEG: Diethylene Glycol
2- EG: Ethylene Glycol
3- PG: Propylene Glycol
4- PEG: Polyethylene Glycol
5- PEG 400: Polyethylene Glycol 400
6- USP: United States Pharmacopoeia
7- BP: British Pharmacopoeia
8- EP: European Pharmacopoeia
9- WHO: World Health Organization
10- FDA: Food and Drug Administration
11- HPLC: High Performance Liquid Chromatography
12- GC: Gas Chromatography
13- RID: Refractometer Detector
14- UVD: Ultra Violet Detector
15- FID: Flame Ionization Detector
16- HPLC - RID:
High Performance Liquid Chromatography – Refractometer Detector
17- HPLC - UVD:
High Performance Liquid Chromatography – Ultra Violet Detector
18- GC - FID:
Gas Chromatography – Flame Ionization Detector



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

19- TLC: Thin Layer Chromatography

20- HPTLC: High Performance Thin Layer Chromatography

21- MS: Mass Spectroscopy

22- ATR-FTIR: Attenuated total reflection Fourier transform Infrared

23- NMR: Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

24- cSt: Centistokes

25- ADH: Alcohol Dehydrogenase

26- ALDH: Aldehyde Dehydrogenase

27- CNS: Central Nervous System

28- BUN: Blood Urea Nitrogen

29- BP: Boiling Point

30- M: Molarity

31- d: density

32- n: Refraction index

33- P: Potency

34- SD: Standard Deviation

35- RSD: Relative Standard Deviation

36- R: Resolution

37- $t_R$: Retention Time

38- Std: Standard

39- Rf : Retention Factor

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# القسم النظري

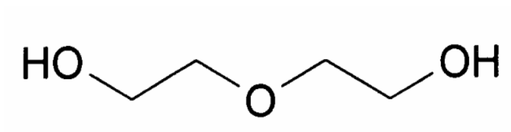
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# دي ايتيلين غليكول
# (DEG) Diethylene Glycol

## 1-1- مقدمة:

### 1-1-1- البنية الكيميائية: Chemical Structure

الوزن الجزيئي (Molecular Weight): 106.12
الصيغة الجزيئية (Molecular Formula): $C_4H_{10}O_3$
الصيغة البنيوية (Structural Formula): [36,13,10]

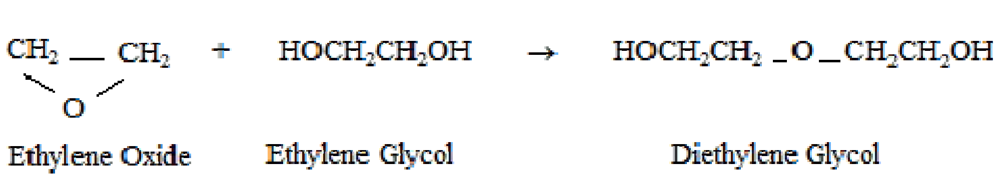



### 1-1-2- الوصف: Description

هو محل عضوي تم تخليقه في عام 1869 [15,20]. وهو عبارة عن سائل شرابي قليل اللزوجة عديم اللون وعديم الرائحة وذو طعم حلو لاذع قليلاً وماص للرطوبة وقليل التطاير [38,37,10,3]. ومزوج مع الماء والكحول والإيثر والأسيتون [37,11,10,3].

## 1-2- التخليق: Synthesis

يتم تخليق مركب دي ايتيلين غليكول من تفاعل أكسيد الايتيلين مع ايتيلين غليكول، وبالتالي فإن مادة دي ايتيلين غليكول DEG يمكن أن تحوي مادة ايتيلين غليكول EG كشائبة ناتجة عن التخليق [39,37,10,5].






All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 3-1- السواغات المعرضة للتلوث بمادة دي ايتيلين غليكول (DEG):

### 1. غليسرين Glycerin

تتصف مادة دي ايتيلين غليكول (DEG) بخواص فيزيائية وكيميائية قريبة من خواص الغليسرين [11,10,8,7]، كما هو مبين في الجدول: (a-3-1)، وهي أرخص ثمناً منه [7,8,9]، لذا يلجأ البعض إلى غش الغليسرين به [15,14,11,10,9,8,7,3]، ومن الصعب كشف هذا الغش دون استخدام طرائق تحليلية حديثة [39,12,13,9].

وقد أدخلت دساتير الأدوية الأمريكي لعام 2002 [29,25] والبريطاني لعام 2000 [26,24] والأوربي لعام 2000 [28,27] اختبار كشف مادة دي ايتيلين غليكول ومادة ايتيلين غليكول في أفرودة الغليسرين.

### 2. بروبيلين غليكول (PG) Propylene Glycol

وكما هي الحال في الغليسرين يلجأ البعض إلى استبدال مادة دي ايتيلين غليكول (DEG) مكان مادة بروبيلين غليكول أو الغش بها [14,11,10,9,8,7,3]، بسبب التشابه في الخواص الفيزيائية والكيميائية من جهة [11,10,8,7] (الجدول: a-3-1)، ولأن مادة DEG أيضاً أرخص ثمناً من مادة بروبيلين غليكول من جهة أخرى [9,7,8]. ومع ذلك لم تذكر دساتير الأدوية بعد اختبار كشف مادة دي ايتيلين غليكول في أفرودة بروبيلين غليكول [35,13,12].

**الجدول: (a-3-1) الخواص الفيزيائية لكل من PEG400 & PG & Glycerin & EG & DEG** [39,18,17,13,12,10]

| الغليكول / الخواص | DEG | EG | Glycerin | PG | PEG400 |
|---|---|---|---|---|---|
| نقطة الغليان | 244°- 246° | 196° | 290° | 184°- 189° | 238° |
| الكثافة | 1.118 | 1.115 - 1.113 | 1.249 | 1.040 – 1.035 | 1.128 |
| قرينة الانكسار | 1.4475 | 1.433 - 1.430 | 1.475 - 1.470 | 1.433 - 1.431 | 1.465 |
| اللزوجة (cSt) | 32 | 17.8 | 648 | 52 | 8.0 – 6.8 |

### 3. بولي ايتيلين غليكول (PEG) Polyethylene Glycol

تتشكل مادة دي ايتيلين غليكول (DEG) كمنتج ثانوي أثناء تخليق synthesis مركبات بولي ايتيلين غليكول (PEG) بأوزانها الجزيئية المختلفة [37,6]، انطلاقاً من تكاثف أكسيد الايتيلين مع ايتيلين غليكول [18,17,16].

وقد ذكر اختبار كشف كل من دي ايتيلين غليكول وايتيلين غليكول في أفرودة بولي ايتيلين غليكول منذ عام 1995 في دساتير الأدوية الأمريكي [23] والبريطاني (1998) [24] والأوربي (1997) [27].

### 4. دي ايتيلين غليكول ستيارات Diethylene Glycol Stearates

تستخدم مادة دي ايتيلين غليكول (DEG) في تخليق سواغ دي ايتيلين غليكول ستيارات [37,13,17,8,6]، حيث ينتج هذا السواغ من أسترة DEG مع حمض الستياريك Stearic Acid، وبذلك يمكن أن يبقى DEG في مادة دي ايتيلين غليكول ستيارات كشائبة في المنتج النهائي [12].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

وذكر اختبار كشف دي ايتيلين غليكول في أفرودة دي ايتيلين غليكول ستيارات في عام 2005 في دساتير الأدوية الأمريكي [32,33] والبريطاني [30,31] والأوربي [28,34].

### 5. دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر Diethylene Glycol Monoethyl ether

تدخل مادة DEG في تخليق مادة دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر، وقد ذكر اختبار كشف كل من دي ايتيلين غليكول وايتيلين غليكول في أفرودة مادة دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر منذ عام 1998 في دستور الأدوية البريطاني والأوربي [24]، وفي دستور الأدوية الأمريكي (2000) [25].

### 6. بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر Polyethylene Glycol Monomethyl ether

تتشكل مادة دي ايتيلين غليكول كمنتج ثانوي في بعض طرائق تخليق مركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر بأوزانها الجزيئية المختلفة [42]، وقد ذكر اختبار كشف كل من دي ايتيلين غليكول وايتيلين غليكول في أفرودة مادة بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر منذ عام 1995 في دستور الأدوية الأمريكي [23].

ويبين الجدول (b-3-1) النسب المئوية العظمى المسموحة والمحددة في دساتير الأدوية لمادة DEG في السواغات المختلفة.

**الجدول (b-3-1) النسب المئوية العظمى المسموحة المحددة دستورياً لمادة DEG في السواغات المختلفة**

| السواغ | النسبة المئوية العظمى المسموحة (%) | | المرجع |
|---|---|---|---|
| | DEG | DEG & EG | |
| Glycerin | 0.1 | 0.2 | 13,12,35 USP, BP, EP |
| PEG below 1000 | - | 0.25 | 12 USP |
| PEG below 1000 | - | 0.4 | 13,35 BP, EP |
| DEG Stearates | 8 | - | 12 USP |
| DEG Stearates | 2.5 | - | 13,35 BP, EP |
| DEG Monoethyl ether | 0.015 | - | 12 USP |
| DEG Monoethyl ether | 0.025 | - | 13,35 BP, EP |
| PEG Monomethyl ether below 1500 | - | 0.25 | 12 USP |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 4-1- أسباب التسمم بمادة دي ايتيلين غليكول والحوادث المسجلة:

إن مادة دي ايتيلين غليكول DEG تعد مادة سامة [4,3,2,1]، فلا يسمح باستخدامها في تحضير الغذاء أو الدواء [37,9]، ووفقاً لتعليمات منظمة الصحة العالمية (WHO 2007) فإن المقدار اليومي المسموح تناوله منها (Acceptable daily intake (ADI يجب أن يكون معدوماً [37].
ونذكر بعض الحالات الشائعة التي يحدث فيها التسمم بمادة DEG:

1. استخدام مادة DEG في الأشكال الصيدلانية الفموية (شرابات ومعلقات والكسيرات ..) كسواغ أو كبديل لأحد السواغات الشائعة كالغليسرين أو البروبيلين غليكول في العديد من بلدان العالم بقصد الغش [54,41,22,14,9,7,3,2].

2. استخدام مراهم في معالجة الحروق تحتوي على سواغات ملوثة بمادة دي ايتيلين غليكول مثل سواغ دي ايتيلين غليكول ستيارات Diethylene Glycol Stearates [20,15,11,6].

3. استخدام محاليل بولي ايتيلين غليكول Polyethylene Glycol (PEG) ملوثة بمادة دي ايتيلين غليكول كشائبة ناتجة عن التخليق [37,6].

4. تناول بعض الخمور وعصائر الفواكه الملوثة بمادة DEG بقصد الغش في مناطق مختلفة من أنحاء العالم (حادثة إضافة DEG بغرض التحلية إلى بعض الخمور الأسترالية والإيطالية عام 1985) [37,22,14,6].

5. استخدام DEG كمرطب في سيجار التبغ (إصابة أصابع اليد والشفاه بطفح جلدي) [22].

6. استخدام DEG كبديل عن الايتانول عند مدمني الكحول (وفاة عدة أشخاص بسبب ذلك) [41,37].

7. تناول DEG بالمصادفة عند الأطفال والبالغين [5].

8. استخدام DEG كوسيلة للانتحار [22,5].

ويلخص الجدول (1-4) حوادث التسمم والوفيات المسجلة في بلدان مختلفة من العالم وذلك نتيجة استخدام مستحضرات صيدلانية ملوثة بمادة دي ايتيلين غليكول.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

الجدول (1-4) حوادث التسمم وعدد الوفيات المسجلة نتيجة التسمم بمادة DEG في بلدان مختلفة [21,20,11].

| Year | Country | Deaths | Route | Contaminated Drug | DEG Source | Ref |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1937(A)** | USA | 34 child 71 adult from 353 | Oral | Sulfanilamide elixir | DEG excipient (72%) | 2,7,54,57,5 5,48,20,38 |
| **1969** | South Africa (Cape) | 7 child | Oral | Liquid sedatives (Plaxin & Prona) | DEG replaced PG | 56,7,54,22, 37,21 ،57 |
| **1985** | Spain | 5 adult | Topical | Silver Sulfadiazine (1%) in ointment for burn | DEG & DEG Stearates excipient | 6,21,15 |
| **1986** | India (Bombay) | 14 adult | Oral | Industrial Glycerin replaced medicinal Glycerin | DEG impurity in glycerin (18.5%) | 11,57,21,5 3,46,15 |
| **1990** | Nigeria | 47 child | Oral | Paracetamol syrup | DEG replaced PG | 15,11,21 |
| **1990 -1992** | Bangladesh | 51 child from 339 child | Oral | Paracetamol syrup | DEG replaced PG/glycerin (20%) | 6,57,22,21, 58,48 |
| **1992** | Argentina | 29 child | Oral | Propolis syrup | DEG excipient | 43,48 |
| **1996(B)** | USA (Haiti) | 86 child from 109 child | Oral | Paracetamol syrup (Valodon& Afebril) | DEG impurity in glycerin (24%) | 54,21,53,5 9,46,47 |
| **1998** | India (Gurgaon) | 33 child | Oral | Expectorant syrup | DEG excipient (17.5%) | 46 |
| **2006** | Panama | 46 Child from 100 | Oral | Antitussive syrup | DEG labeled as glycerin | ،57,48,37 20,5,19 |
| **2006** | India | 11 child | Oral | Paracetamol syrup | DEG impurity in glycerin | 20 |
| **2007** | Panama | - | Oral | Toothpaste (China) | Labeled as DEG excipient (15.6%) | 37,60 |
| **2007(C)** | USA, Spain, Panama, Canada, England | - | Oral | Toothpaste (China) | DEG excipient (6%) | 60,9، 20 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ملاحظات إضافية حول بعض الحوادث:

(A) تسمى هذه الحادثة بكارثة Massingale نسبةً إلى شركة Massengil التي أنتجت الكسير السلفانيلاميد. وقبل هذه الحادثة لم يكن معروفاً بعد بأن لمادة DEG سمية عالية، ولم يكن يوجد أي تقييم لأمان الدواء قبل تسويقه [19,22,6].
وبالتالي فهذه الحادثة أدت إلى إضافة مهام جديدة ملقاة على عاتق منظمة FDA بحيث تصبح مسؤولة عن إعطاء تصريحات الموافقة على المنتجات الدوائية قبل تسويقها، ودراسة وثائق أمان هذه المنتجات المقدمة من المصنعين، وكذلك فرض الغرامات المالية بحق المخالفين [19,56,61,54,37].

(B) استخدمت شركة Haitian غليسرين المستورد من الصين ملوث بمادة DEG في تحضير شرابي باراسيتامول وكذلك في تحضير شرابات أخرى، وقد سجلت حالات تسمم ووفيات للأطفال الذين تناولوا مستحضر الباراسيتامول، ولم تسجل حالات تسمم عند تناول الشرابات الأخرى، وقد أشارت الدراسات في هذا الصدد إلى أن مادة الباراسيتامول تزيد من التأثير السام لمادة DEG لأسباب تتعلق بسمية الباراسيتامول للكبد من جهة أو تأثيره على استقلاب مادة DEG من جهة أخرى[21].

(C) أدى استخدام معجون أسنان ملوث بمادة DEG إلى حصول بعض الوفيات وإلى العديد من حالات التسمم المزمن بهذه المادة خصوصاً عند الأطفال. وقد أوقفت الولايات المتحدة الأمريكية استيراد هذا المعجون، ونشرت منظمة FDA بياناً حذرت فيه من استخدامه [20,37,60,9].

# 5-1- طرائق التعرض: Routes of Exposure

## 1. الطريق الفموي: Oral Route

هو طريق التعرض الرئيسي المسبب لمعظم حالات التسمم المسجلة [37,62,36]، فإن مادة DEG تمتص مباشرة بعد التناول الفموي [3,37,63]، وذلك عند تناول مستحضرات صيدلانية مثل (الشرابات والمعلقات والقطورات والأكسيرات ومعاجين الأسنان ...) [44,3,12]، أو تناول عصائر وخمور [14,6,37] ومنتجات غذائية مصنعة [9]، حاوية على مادة DEG.

## 2. طريق الاستنشاق: Inhalation Route

إن قابلية تطاير مادة DEG منخفضة في درجة الحرارة الاعتيادية، إذ أن ضغط بخاره منخفض ويساوي 1 ملم زئبقي عند درجة حرارة °92 [3,37]. وتكمن خطورته عند استخدامه في درجات حرارة مرتفعة (المجال الصناعي) إذ أن التركيز المرتفع من بخاره في جو العمل يسبب تخريش المجاري التنفسية، إذا لم تطبق وسائل الوقاية الصحية الملائمة [36,62,61].

## 3. الطريق الجلدي: Dermal Route

تمتص مادة DEG ببطء عبر الجلد ولا تؤدي إلى تخريش الجلد إلا عند التعرض المستمر لها وعند تطبيقها على مناطق سطحية كبيرة من الجسم [37,3,62]. وبذلك فيمكن أن يحدث تسمم بمادة DEG عن طريق الجلد عند التطبيق الموضعي للمستحضرات الصيدلانية والتجميلية مثل الكريمات والمراهم والغسولات الحاوية على مادة DEG [13,6,8].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

### 4. الطريق العيني: Ophthalmic Route

إن مادة DEG مخرشة للعين والأنسجة المحيطة بها [37] ويمكن أن يحدث ذلك عند استخدام مستحضرات صيدلانية مثل القطورات والمراهم العينية الحاوية على مادة DEG إلا أن مثل هذه الحالات لم تسجل بعد [12,13,8].

### 5. عن طريق الحقن: Parenteral Route

يحدث تسمم بمادة DEG عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي في حال احتواء المستحضر المستخدم على مادة DEG، إلا أنه لم تسجل حالات تسمم بهذا الطريق [37].

### 6. عن طريق المستقيم: Rectal Route

يحدث تسمم بمادة DEG عن طريق المستقيم في حال احتواء المستحضر المستخدم كالتحاميل والمراهم على مادة DEG [8,13,12]، إلا أنه لم تسجل بعد حالات تسمم بهذا الطريق [3,37].

## 1-6- سمية دي ايتيلين غليكول DEG: Toxicology

## 1-6-1- الحركية السمية: Toxic kinetics

### 1. الامتصاص:Absorption

إن الامتصاص الفموي لمادة DEG سريع وكامل تقريباً، وتصل مستويات DEG في البلازما عند الجرذان إلى التركيز الأعظمي بعد 25 – 120 دقيقة من التناول الفموي [3,37,63,11].
وإن الامتصاص عبر الجلد محدود، إلا أنه يزداد مع ازدياد زمن التماس أو سطح التماس وازدياد الكمية المطبقة، وخصوصاً إذا كان الجلد متأذياً [37,3].

### 2. التوزيع: Distribution

تتوزع مادة DEG في الأنسجة بسرعة وبشكل واسع وذلك وفق الترتيب التالي:
الكليتان > الدماغ > الطحال > الكبد > العضلات > النسج الدهنية، وإن العمر النصفي للإطراح عند الجرذان يساوي 3.6 ساعات بعد إعطائها جرعة فموية من DEG [63,37,11].

### 3. الاستقلاب: Metabolism

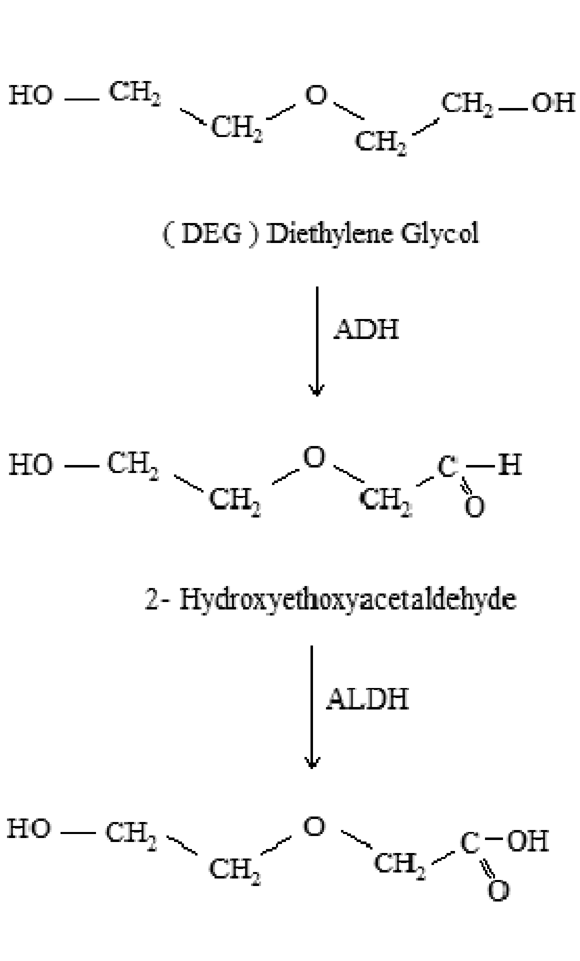
لقد كان الاعتقاد سابقاً بأن مادة DEG تستقلب أولاً إلى مادة ايتيلين غليكول EG التي تستقلب فيما بعد إلى حمض الأكزاليك oxalic acid [61]، إلا أن الدراسات الحديثة أثبتت أن الرباط الإيثري في مركب DEG لا يتأثر بعملية الاستقلاب [3,11,2,4,5]. ولم يثبت تشكل حصيات أكزالات الكالسيوم عند المرضى أو في المخبر، وهذا ما أكد بأن DEG لا يستقلب إلى EG [5,3,11,38,37].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

يحدث استقلاب مركب DEG في الكبد، ويتحول حوالي 14 – 41 % منه بواسطة نازعة الهيدروجين الكحولية alcohol dehydrogenase (ADH) إلى مركب 2- هيدروكسي ايتوكسي أسيت ألدهيد 2-hydroxyethoxy acetaldehyde ، الذي يتم استقلابه بسرعة في مرحلة لاحقة إلى مركب هيدروكسي ايتوكسي أسيتك أسيد 2-hydroxyethoxyacetic acid بواسطة نازعة الهيدروجين الألدهيدية aldehyde dehydrogenase (ALDH) [5,37,14,55,11,64].
وذلك كما هو مبين في الشكل (1-6-1).
وتترافق أكسدة DEG مع تراكم اللاكتات lactate وتؤدي إلى زيادة نسبة لاكتات/بيروفات، مما يسبب حدوث استقلاب حماضي metabolic acidosis [1].

وقد أشارت الدراسات الحديثة إلى أن السمية تعود إلى مركب DEG نفسه ومركب 2- هيدروكسي ايتوكسي أسيتك أسيد [1]، بالإضافة إلى احتمال وجود مستقلبات أخرى سامة غير معروفة [3,14,37].




**الشكل (1-6-1) مخطط استقلاب مادة DEG [64]**

## 4. الاطراح والإفراز: Elimination & Excretion

إن 40 - 70% من مادة DEG يتم طرحها في البول دون تغير وذلك بعد إعطاء جرعة فموية أما الباقي فيستقلب في الكبد خلال 24 ساعة من التناول، ثم يطرح مع البراز [37,1,3,11].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 1-6-2- آلية التسمم: Mechanism of Intoxication

آلية التسمم بمادة DEG غير معروفة تماماً، إلا أن هذه الآلية تشبه كثيراً آلية التسمم بمادة ايتيلين غليكول EG وآلية التسمم بالميتانول [7,21,53,8,56,65].
وإن الآليات المقترحة تشمل زوال استقرار غشاء الخلية من خلال التأثير على القنوات الفوسفولبيدية أو الشاردية، وتراكم المستقلبات الحلولية، وانتقال السوائل عبر الخلية [37].

وإن وجود الرباط الإيثري في مركب DEG ومجموعتي هيدروكسيل عادة ما يصاحب مع درجة عالية جداً من الضرر الكلوي [11,3,1,2,18,4]، يعود إلى حدوث تحوصل وتورم استسقائي في ظهارة الأنابيب الملتفة وفي النسيج الحشوي الكلوي الذي يسد التجويف الأنبوبي، ويسبب تنكس مركزي استسقائي في خلايا الكبد، وتضخم كبد،ويرقان [7,4,53,37,54,6,11,8].

## 1-6-3- الأخطار الرئيسية:

الخطر الرئيسي من التسمم بمادة DEG هو حدوث استقلاب حماضي شديد مع تثبيط للجهاز العصبي المركزي وفشل تنفسي وفشل كلوي حاد [37,11].
ولمادة DEG سمية كامنة يمكن أن تسبب الموت في أقل من 48 ساعة من التناول [20].
ولا يوجد دراسات على تأثير DEG على التناسل عند البشر [1]، بينما عند الجرذان والفئران تتناقص الخصوبة والبقاء على قيد الحياة بعد الولادة [62,11,66].
ولا يوجد لمادة DEG تأثيرات مسرطنة، فلا تصنف كمادة مسرطنة عند البشر [37,62,11]. ولكنها تعتبر مسرطناً ثانوياً عند الجرذان لأنها تسبب حدوث سرطان مثانة [55,61].

## 1-6-4- الجرعة السامة: Toxic Dosage

يوجد اختلاف في حساسية البشر لمادة DEG، وإن الجرعة الصغرى القادرة على إحداث سمية واضحة لم تحدد بشكل جيد، وكان هناك اختلاف في قيمة الجرعة السامة بين دراسة وأخرى [37,47].

وإن الجرعة الفموية الوحيدة القاتلة للإنسان المقترحة نموذجياً: Typical Lethal Dose هي تقريباً 1 مل/كغ من وزن الجسم [11,61,6,1,22,37,21,62]، أما الأطفال فهم أكثر حساسية للجرعات الأصغر من ذلك [11,37].

## 1-6-5- التأثيرات السريرية: Clinical Effects

إن أولى الأعراض التي تحدث خلال 24 ساعة من التناول هي الأعراض المعدية المعوية وتتمثل بحدوث غثيان وإقياء وألم بطن وإسهال وفقدان شهية والتهاب بنكرياس.

ثم تبدأ الأعراض الأخرى بالظهور خلال 2 – 5 أيام من التناول وتشمل:

- أعراض عصبية:
  صداع ودوار وخدر وتبدل في الحالة العقلية ورجفان ونوبات صرع وتثبيط لجملة CNS واعتلال دماغ وألم قطني وشلل وجهي أحادي الجانب وسبات.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

- أعراض كلوية:
عطش وتعدد بيلات وشح بول وانقطاع بول بعد 2 – 6 أيام من التناول، وأذية أنبوبية كلوية قشرية وتضخم كلى وألم خاصرة وفشل كلوي حاد.

- أعراض استقلابية:
تنفس واستقلاب حماضي، وأحياناً استسقاء واختلال توازن السوائل والكهارل (زيادة بوتاسيوم الدم) وزيادة في الفجوة السالبة للاستقلاب الحماضي وزيادة الفجوة الحلولية.

- أعراض كبدية: تضخم كبد ويرقان ونخر كبدي.
- أعراض قلبية وعائية: ارتفاع ضغط وتسرع نبض واضطراب في نظم القلب.
- أعراض تنفسية: تسرع تنفس وعسر تنفس ووذمة رئوية.
- أعراض جلدية: شحوب جلدي وازرقاق بشرة مع تورم في الوجه.
- أعراض عينية: توسع في حدقة العين والتهاب العصب العيني ووذمة في الشبكية.
- أعراض دموية: فقر دم وزيادة عدد الكريات البيضاء.

ويحدث الموت عادة خلال 2 – 7 أيام من بداية انقطاع البول بسبب الفشل الكلوي. وإن معدل الوفيات يتراوح من 70– 100% [41,7,6,1,68,67,57,37,21].

## 1-6-6- التشخيص: Diagnosis

يعتمد التشخيص على قصة التعرض لمادة DEG وعلى المعالم السريرية والتحاليل المخبرية [37].

### 1-6-6-1- الاختبارات التشخيصية: Diagnostic Tests

إن وجود مادة DEG أو أحد مستقلباتها في المصل أو البول يثبت التشخيص، كما أن الارتباط المؤقت بين التعرض لمادة DEG وتطور اختلال وظيفي كلوي وسمية في أعضاء متعددة من الجسم يثبت التشخيص [1,6,37].

وتظهر الدراسات المخبرية زيادة في الكرياتينين ونتروجين البولة في الدم (BUN) وزيادة البروتين في البول وزيادة عدد كريات الدم البيضاء وفقر دم ووجود دم في البول وبيلة قيحية pyuria، والتهاب كبد، واستقلاب حماضي، وحدوث نخر أنبوبي حاد في الكلية [1,19,6,37].

### 1-6-6-2- التشريح المرضي: Histopathology

مما يؤكد التسمم بمادة DEG حدوث تخرب استسقائي في الأنبوب الكلوي القريب، وتجويف شديد لظهارة الأنابيب الملتفة، وإعاقة آلية لجريان البول [37,1,11]. وحدوث أذية نسيجية بمركز الكبد [1,11,3].

## 1-6-7- المعالجة: Treatment

لا يوجد حتى الآن طريقة ناجحة ومثبتة لعلاج التسمم بمادة DEG. وتشمل الإجراءات الواجب اتخاذها:



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 1-6-7-1- إزالة التلوث: Decontamination

يتم بإزالة DEG من المعدة بعمل غسيل معدة خلال 1 – 2 ساعة من التناول الفموي الحاد، ولا ينصح باستخدام عرق الذهب لأن له قدرة كامنة لإحداث نوبة صرع مبكرة [4,37,6,67].

## 1-6-7-2- المعالجة بالترياق: Antidote Treatment

الترياقان المستخدمان عادة في علاج التسمم بمادة DEG هما الايتانول والفوميبيزول fomepizole (4-methyl pyrazole) وهما يعملان بآلية التنافس على الأنزيم الوسيط في استقلاب DEG وهو alcohol dehydrogenase (ADH)، لأن ألفة هذا الأنزيم لهما اكبر من ألفته لمادة DEG، وهذا يؤدي إلى إنقاص تحول DEG إلى مستقلباته السامة [1,37,14,21,67,5,65].
ويوصف هذان الترياقان عادة عند تناول كمية من DEG > 10 ملغ/كغ، أو إذا كانت الجرعة غير معروفة ويوجد فجوة حلولية > 10 ميلي أوسمول/لتر، و pH الدم الشرياني <7.3 [37,67].
ويوقف إعطاء الترياق للمريض عند زوال الأعراض وغياب DEG من الدم وعودة PH الدم الشرياني إلى القيمة الطبيعية [37,14].

## 1-6-7-3- تعزيز الاطراح: Enhanced Elimination

أي زيادة طرح مادة DEG من الجسم بعمل تحال دموي hemodialysis للمريض، على الرغم من أن عمل التحال الدموي قد لا يغير بشكل ملحوظ من معدل الوفيات [5,14,7,6,65].
ويتم عمله خصوصاً للمرضى الذين يعانون من حماض استقلابي مع PH< 7.30، أو اختلال في وظيفة الكلية لعكس الحماض وإنقاص كمية DEG ومستقلباته السامة في الدم [37].
وإن الفشل الكلوي الناتج عن مادة DEG عكوس، فالوظائف الكلوية عند المصابين بأذية كلوية تتحسن عند زوال المسببات [1,37,57,21,67].

## 1-6-7-4- العناية الداعمة: Supportive Care

تتمثل العناية الداعمة في جعل سوائل جسم المريض معادلة للتوتر، بتصحيح الحماض الاستقلابي، ودعم الوظائف الكلوية، ومعالجة تثبط التنفس، وإجراء تهوية داعمة، ومعالجة التهاب الكبد باللاكتوز وبإعطاء حمية منخفضة البروتين، ومعالجة النوبة الصرعية بإعطاء مضاد اختلاج [1,37,6,21].

وقد يتم اللجوء إلى الجراحة لعلاج بعض حالات الفشل الكلوي، فقد أجري عمل جراحي لمريض مصاب بسمية شديدة ناتجة عن مادة DEG لنزع المحفظة decapsulation المتشكلة على الكليتين، وقد أدى ذلك إلى عودة الكليتين إلى الحالة الطبيعية [1].

# 1-7- طرائق كشف مادة DEG: Methods of Detection

تقسم بصورة عامة إلى طرائق استشرابية (HPLC, GC, TLC)، وطرائق طيفية وضوئية (لونية، FTIR، NMR)، كما في الجدول (1-7) الذي يبين الطرائق التحليلية المستخدمة في دساتير الأدوية والمراجع لكشف مادة دي ايتيلين غليكول DEG في عينات مختلفة.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

الجدول (1-7) الطرائق المستخدمة في كشف مادة DEG (A) في عينات مختلفة.

| Ref | المذيب<br>Solvent | نوع العينات<br>Sample | الطور المتحرك<br>Mobile Phase | العمود<br>Column | المكشاف<br>Detector | الطريقة<br>Method |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 12,13,35<br>USP, BP, EP | water | Glycerin | Helium | Capillary-G43 | FID | **GC** |
| 12<br>USP | water | PEG < 450 | Nitrogen | Packed – G13 on S1NS | FID | **GC** |
| 13,35<br>BP, EP | Acetone | PEG < 1000 | Nitrogen | Glass – G16 on S1NS | FID | **GC** |
| 12,13,35<br>USP, BP, EP | Methanol | DEG Monoethyl ether | Helium | Capillary–G46 | FID | **GC** |
| 12<br>USP | water | PEG Monomethyl ether < 600 | Nitrogen | Packed – 60-80 mesh on S2 | FID | **GC** |
| 43 | Methanol | Propolis Syrup & Serum | Nitrogen | Capillary –J&W DB-Wax | FID | **GC (B)** |
| 39,21,49 ,19 | ACN | Serum | Nitrogen | DB-5MS | MS | **GC** |
| 12,13,35<br>USP, BP, EP | (THF) | DEG Stearates | Tetrahydrofuran (THF) | L21 | RID | **HPLC** |
| 44 | 0.002 N of $H_2SO_4$ | Wine & Juice | 0.002 N of $H_2SO_4$ | L21 | RID | **HPLC** |
| 39 | water | Serum | Methanol: Water 72:28 | C8 | UVD 238 nm | **HPLC(C)** |
| 45 | water | Two injections & two syrups | 0.01M $KH_2PO_4$ (PH: 2.5) :ACN 47:53 | C18 | UVD 227 nm | **HPLC(D)** |
| 47,46 | Methanol | Glycerin & PG & Sorbitol | Acetone: Toluene: Amonia 85:5:10 | Silica Gel Plate | $I_2$/ $KMnO_4$ | **TLC** |
| 47 | Methanol | Glycerin | Acetone: Toluene: Amonia 85:5:10 | Silica Gel Plate | Densitometry 400 nm | **TLC-D(E)** |
| 9 | Not used | Toothpaste & Gel dentifrices | - | - | DTGS | **ATR-FTIR(F)** |
| 43 | Deuterated water | Propolis Syrup | - | - | Spectrum 50.3 MHz | **NMR-$C^{13}$ (G)** |
| 12<br>USP | ACN: Water 50:50 | PEG: 450-1000 & PEG Monomethyl ether: 600-1500 | - | - | Visible 450 nm | **Oxidation by Ce IV** |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ملاحظات حول الجدول (1-4-1):

(A) جميع الطرائق المذكورة في الجدول مستخدمة أيضاً في مقايسة مادة ايتيلين غليكول EG في العينات المذكورة باستثناء طريقة: HPLC - RID المطبقة على الخمور والعصائر، وطريقة: ATR-FTIR وطريقة: $HPLC – UVD_{227}$ [9,12,13,39,44,45].

(B) عند تطبيق هذه الطريقة على شراب Propolis بلغت قيمة حد الكشف: 0.005 ملغ/مل، بينما بلغت قيمة حد القياس الكمي: 0.05 ملغ/مل لمادة DEG [43].

(C) تستند هذه الطريقة إلى عمل اشتقاق لمادتي دي ايتيلين غليكول DEG وايتيلين غليكول EG في المصل مع مركب بنزوئيل كلورايد [39].

(D) تستند هذه الطريقة إلى عمل اشتقاق لمادتي دي ايتيلين غليكول DEG وبروبيلين غليكول PG مع مركب بارا سلفونيل ايزوسيانات [45].

(E) تتم قراءة صفيحة TLC بعد تعريضها لبخار اليود ثم رذها بهلامة النشا، وتبلغ قيمة معامل الارتباط لمعياري DEG 0.9986، مع إمكانية كشف DEG بتركيز 0.1% في الغليسرين [47].

(F) هي طريقة تعتمد على مقياس طيف تحت الأحمر ذو تحويل فوريه، واستخدمت لكشف مادة DEG في مستحضرات تنظيف الأسنان (معجون وهلام)، ولا داعي لإذابة العينات في أي مذيب إنما يكفي مجانستها قبل قياسها [9].

(G) هي طريقة تعتمد على مقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي باستخدام $C^{13}$ [43].

## 1-7-1- الطرائق الاستشرابية:

- طريقة استشراب على الطبقة الرقيقة TLC :

وهي طريقة حدية يتم الكشف فيها عن DEG بعد الرذ بمحلول البرمنغنات أو اليود، وقد قدمت هذه الطريقة من قبل منظمة الصحة العالمية WHO ومنظمة الغذاء والدواء FDA لكي تستخدم من قبل المؤسسات والبلدان التي لا تملك الأجهزة المتطورة التي تتطلبها تحاليل دساتير الأدوية في كشف مادة DEG، وهي تعتبر طريقة غير مكلفة بسيطة وسهلة التطبيق، إلا أنه لا يمكن استخدامها في مقايسة DEG وتحديد كميته بالدقة المطلوبة [46,21,48,47].

- طرائق الاستشراب الغازي GC:

وهي طرائق ذكر معظمها في دساتير الأدوية لمقايسة مادة DEG [12,13,35].

- طرائق الاستشراب السائل عالي الأداء HPLC:

وهي طرائق مقايسة لمادة DEG وأحدث من طرائق GC، وتشمل طرائق HPLC – RID التي تعتمد عل قياس قرينة الانكسار، وطرائق HPLC – UVD بعد تحضير مشتق للمواد المدروسة [9,12,13,45,44,39].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

➢ طريقة الاستشراب الغازي GC مع مطياف الكتلة MS:
استخدمت هذه الطريقة لكشف مادة DEG في المصل، وهي طريقة مكلفة وتحتاج لكثير من الوقت [39,21,49,19,9].

## 2-7-1-طريقة الأكسدة بالسيريوم: (Cerium Oxidation)

وهي طريقة اعتمدها دستور الأدوية الأمريكي في مقايسة مادة DEG و EG من أجل: مركبات بولي ايتيلين غليكول التي لها أوزان جزيئية من 450 – 1000، ومركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر التي لها أوزان جزيئية من 600 – 1500[12].

وإن مبدأ هذه الطريقة هو الأكسدة بمادة نترات السيريوم (IV) والأمونيوم في محلول حمض الآزوت الممدد ثم قياس الامتصاص على طول موجة 450 نانومتر [51,52,50,12]، ويستفاد من هذه الطريقة بمقايسة بعض الغليكولات التي تعطي معقدات ملونة ثابتة لبعض الوقت [12,51].

### آلية التفاعل: Mechanism of Reaction

يشكل الكاشف المكون من محلول أصفر من نترات السيريوم (IV) والأمونيوم في حمض الآزوت الممدد معقدات حمراء اللون مع المركبات التي تحوي مجموعات هيدروكسيلية (غليكولات) كما يلي: [52,51,50].

$$-CH-OH \quad + \quad 2\,Ce(IV) \quad \rightarrow \quad -C{=}O \quad + \quad 2\,Ce(III) \quad + \quad 2\,H^+$$

وتتم هذه الأكسدة بآلية الجذور الحرة، حيث يتشكل أولاً معقد أحمر أو برتقالي اللون بين السيريوم والغليكول يعد وسيطاً في عملية الأكسدة، ثم يختفي اللون الأحمر بالتدريج مع إرجاع معقد السيريوم الرباعي الملون إلى سيريوم ثلاثي عديم اللون، كما يلي: [51,52,50].

$$\underset{\text{Yellow}}{(NH_4)_2Ce(NO_3)_6} \quad + \quad R_2C(OH)-CR_2(OH) \quad \rightarrow \quad \underset{\text{Red Complex}}{[\,GLYCOL + Reagent\,]}$$

$$[\,\text{Red Complex}\,] \quad \rightarrow \quad R_2C(OH)-CR_2(O\cdot) \quad + \quad \underset{\text{Colorless}}{(NH_4)_2Ce(NO_3)_5} \quad + \quad HNO_3$$

$$R_2C(OH)-CR_2(O\cdot) \quad + \quad \underset{\text{Yellow}}{(NH_4)_2Ce(NO_3)_6} \quad \rightarrow \quad 2\,R_2CO \quad + \quad \underset{\text{Colorless}}{(NH_4)_2Ce(NO_3)_5} \quad + \quad HNO_3$$

أما الغليسرين فإن أكسدته بهذه الطريقة تعطي الفورمالدهيد ثم حمض الفورميك، كما يلي: [51].

$$Ce(IV) \quad + \quad CH_2(OH)CH(OH)CH_2(OH) \quad \rightarrow \quad 3CH_2O \quad + \quad 2Ce^{3+} \quad + \quad 2H^+$$



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

وإن الزمن التقريبي اللازم لإرجاع معقد السيريوم الرباعي الملون بالدرجة 20°، إلى شاردة نترات السيريوم الثلاثي عديمة اللون، تتوقف على طبيعة المركب، كما هو مبين في الجدول (1-7-2).

**الجدول(1-7-2) الزمن التقريبي لإرجاع معقد السيريوم الرباعي بالدرجة 20° [52].**

| الغليكول | دي ايتيلين غليكول DEG | ايتيلين غليكول EG | بروبيلين غليكول PG | غليسرين |
|---|---|---|---|---|
| الزمن | 3 ساعات | 5 ساعات | 15 دقيقة | 10 دقائق |

## 1-8- الاستخدام: Uses

لمركب دي ايتيلين غليكول الكثير من الاستخدامات الصناعية، إلا أنه يستخدم أحياناً بشكل غير شرعي في المستحضرات الصيدلانية والتجميلية، ومن أهم استخداماته الصناعية:

1. يستخدم في المحاليل المضادة للتجمد antifreeze solution وفي مضادات التجمد للطائرات، فمحلول مائي يحوي 40% DEG يتجمد عند الدرجة - 18°، بينما يتجمد محلول مائي يحوي 50% DEG عند الدرجة - 28°.
2. يستخدم كعامل مزلق ومهذب finishing في صناعة الصوف والقطن والحرير الصناعي.
3. يستخدم في المحلات الصناعية والحبر والطلاء. [19,10,61,22,1,37,8,5]



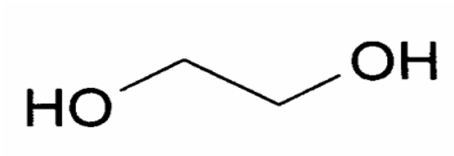
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# ايتيلين غليكول
# (EG) Ethylene Glycol

## 2-1- مقدمة:

### 2-1-1- البنية الكيميائية: Chemical Structure

الوزن الجزيئي (Molecular Weight): 62.07
الصيغة الجزيئية (Molecular Formula): $C_2H_6O_2$
الصيغة البنيوية (Structural Formula): [13,10,71]



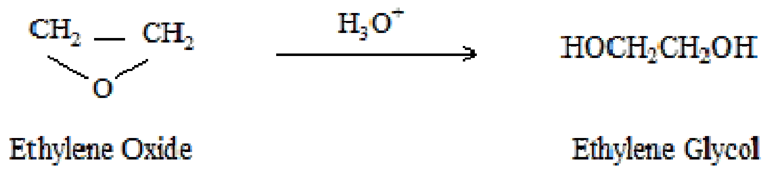
### 2-1-2- الوصف: Description

هو عبارة عن سائل شرابي رائق لزج عديم اللون وعديم الرائحة وحلو الطعم، ماص للرطوبة فهو يمتص ضعف وزنه من الماء تقريباً [3,11,10,101]. ومزوج مع الماء والكحول والأسيتون، وقليل الذوبان في الإيثر [3,10,69,39].

## 2-2- التخليق: Synthesis

يتم التخليق بعدة طرائق نذكر منها:

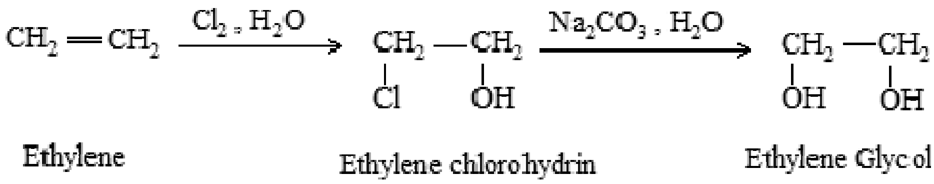
1. يتم تخليق مركب ايتيلين غليكول EG من حلمهة hydrolysis مركب أكسيد الايتيلين Ethylene Oxide في وسط حمضي [77,16,76,75,74,42,73,68,72]، كما يلي:



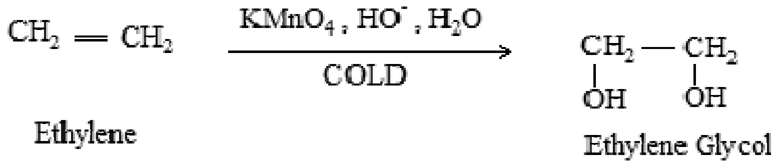

2. يتم تخليق مركب ايتيلين غليكول انطلاقاً من مركب ايتيلين Ethylene وذلك بالتفاعل مع الكلور في وسط مائي وتشكيل ايتيلين كلوروهيدرين، ثم معاملة هذا الأخير بمحلول قلوي من كربونات الصوديوم [76]، وذلك كما يلي:



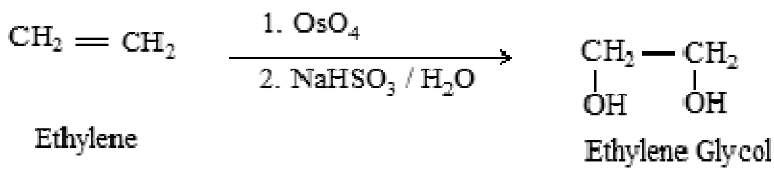
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




3. وينتج مركب ايتيلين غليكول من أكسدة مركب الايتيلين ببرمنغنات البوتاسيوم $KMnO_4$ بالبرودة في وسط قلوي [16,75,77,76,71,42,78] ، وذلك كما يلي:




4. يمكن تخليق مركب ايتيلين غليكول انطلاقاً من مركب الايتيلين وذلك بأكسدته في مرحلة أولى برباعي أكسيد الأوسميوم osmium tetroxide ($OsO_4$)، حيث يتشكل مركب وسطي حلقي يتم فصمه في مرحلة لاحقة بمحلول سلفيت الصوديوم الحامضة Sodium bisulfate ($NaHSO_3$)، ليعطي مركب ايتيلين غليكول [16,75,77,76,71,42,78] ، كما يلي:




## 2-3- السواغات المعرضة للتلوث بمادة ايتيلين غليكول (EG):

### 1. غليسرين Glycerin

توجد مادة ايتيلين غليكول (EG) كشائبة في مادة دي ايتيلين غليكول لأنها تستخدم كمادة أولية في تخليق مادة DEG [39,10,37] . ويصبح الغليسرين معرضاً للتلوث بها عندما يغش بمادة DEG، وقد ذكر اختبار كشفها مع مادة DEG في أفرودة الغليسرين في دساتير الأدوية الأمريكي [29,25] والبريطاني [26,24] والأوربي [28,27].

### 2. بروبيلين غليكول Propylene Glycol

يمكن لنفس الأسباب السابقة اعتبار بروبيلين غليكول أحد السواغات المعرضة للتلوث بمادة EG سواء عن طريق تواجدها كشائبة في مادة DEG أو بطريق الغش المباشر بها [39,37,10,3].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

### 3. بولي ايتيلين غليكول Polyethylene Glycol (PEG)

إن مادة EG تستخدم في تخليق مركبات بولي ايتيلين غليكول بأوزانها الجزيئية المختلفة [18,17,16]، وقد ذكر اختبار كشف كل من EG وDEG في أفرودة PEG في دساتير الأدوية المختلفة [23,24,27].

### 4. ستيارات ايتيلين غليكول Ethylene Glycol Stearates

تستخدم مادة ايتيلين غليكول في تخليق ستيارات ايتيلين غليكول [13,12]، وذكر اختبار كشف EG في أفرودة ستيارات ايتيلين غليكول في عام 2005 في دساتير الأدوية المختلفة [32,30,34].

### 5. دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر Diethylene Glycol Monoethyl ether

يمكن أن تتشكل مادة ايتيلين غليكول كمنتج ثانوي أثناء تخليق دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر، وذكر اختبار كشف كل من DEG وEG في أفرودة دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر في دساتير الأدوية [24,25].

### 6. بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر Polyethylene Glycol Monomethyl ether

قد تتشكل مادة ايتيلين غليكول كمنتج ثانوي أثناء تخليق مركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر بأوزانها الجزيئية المختلفة [42]، وقد ذكر اختبار كشف كل من DEG و EG في أفرودة مادة بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر منذ عام 1995 في دستور الأدوية الأمريكي [23].

ويبين الجدول (2 -3) النسب المئوية العظمى المسموحة والمحددة في دساتير الأدوية لمادة EG في السواغات المختلفة.

**الجدول (2-3) النسب المئوية العظمى المسموحة المحددة دستورياً لمادة EG في السواغات المختلفة.**

| السواغ | النسبة المئوية العظمى المسموحة (%) | | المرجع |
|---|---|---|---|
| | EG | DEG & EG | |
| Glycerin | - | 0.2 | 13,12,35<br>USP, BP, EP |
| PEG below 1000 | - | 0.25 | 12<br>USP |
| PEG below 1000 | - | 0.4 | 13,35<br>BP, EP |
| EG Stearates | 5 | - | 12,13,35<br>USP, BP, EP |
| DEG Monoethyl ether | 0.062 | - | 12,13,35<br>USP, BP, EP |
| PEG Monomethyl ether below 1500 | - | 0.25 | 12<br>USP |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-4- أسباب التسمم بمادة ايتيلين غليكول EG:

إن مادة ايتيلين غليكول هي المسؤولة عن 6281 حالة تسمم و25 حالة وفاة في الولايات المتحدة في عام 1999 [40,1]. ومع ذلك فلم تسجل بعد أية إصابات تسمم عائدة إلى وجود مادة EG في الأشكال الصيدلانية المختلفة الحاوية على سواغات عديدة الغول [40,1]. وإن حالات التسمم التي سجلت كانت بسبب:

1- استخدامها كوسيلة للانتحار فهي متوفرة في الأسواق بكثرة وتستخدم في مجالات صناعية مختلفة، لذا تعتبر مادة EG وسيلة انتحار شائعة الاستخدام [40,22,7,101,15].
2- استبدالها مكان الايتانول من قبل مدمني الكحول الفقراء [15,40,22,101].
3- التعرض المهني [22,7,101,72].
4- تناولها بالمصادفة عند الأطفال [15,40,22].

## 2-5- طرائق التعرض: Routes of Exposure

### 1. الطريق الفموي: Oral Route

وهو الأكثر خطورة خاصة إذا تم تناول جرعات كبيرة منه نسبياً [40,56,101,72,4].

### 2. طريق الاستنشاق: Inhalation Route

إن قابلية تطاير مادة EG منخفضة في درجة الحرارة الاعتيادية، إذ أن ضغط بخاره منخفض ويساوي 0.06 ملم زئبقي عند درجة حرارة الغرفة، وتكمن خطورته عند استخدامه في درجات حرارة مرتفعة أو عند رشه بشكل ضباب [40,56,7,72,4].

### 3. الطريق الجلدي: Dermal Route

وهو الطريق الأكثر شيوعاً عند التعرض المهني لمادة EG وهي تمتص ببطء عبر الجلد، ولا تؤدي إلى تخريش الجلد أو العينين [40,56,7,72,4].

## 2-6- سمية ايتيلين غليكول EG: Toxicology

## 2-6-1- الحركية السمية: Toxic kinetics

### 1. الامتصاص:Absorption

يحدث الامتصاص الفموي لمادة EG بسرعة وخلال نصف ساعة تقريباً، ولكنه بطيء عبر الطريق التنفسي أو الجلدي [1,101,7,6,79].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

### 2. التوزيع: Distribution

تتوزع مادة EG بسرعة في الأنسجة بسرعة وبشكل واسع [7,6,1,40].

### 3. الاستقلاب: Metabolism

يحدث استقلاب 20% من مركب ايتيلين غليكول المتناول في الكبد الشكل (2-6-1) [101,7,80,40,57,1,2]، وذلك بأكسدته بواسطة ADH (Alcohol Dehydrogenase) إلى غليكول ألدهيد، الذي يتم استقلابه بسرعة في مرحلة لاحقة بواسطة ALDH (Aldehyde Dehydrogenase) إلى مركب حمض الغليكوليك Glycolic acid، وهذا الأخير يستقلب ببطء إلى مركب حمض غليوكسيليك Glyoxylic acid الذي يستقلب بدوره إلى العديد من المركبات ومنها حمض الأكزاليك Oxalic acid الذي يرتبط مع كالسيوم الدم ويشكل حصيات أكزالات الكالسيوم، وهذا ما يفسر حدوث هبوط في كالسيوم الدم.

وتترافق عملية الأكسدة مع تحول NAD إلى NADH، وتغير نسبة NADH /NAD التي تسهم في تحول البيروفات إلى لاكتات (حمض اللاكتيك)، الذي يساهم مع حمض الغليكوليك في حدوث حماض استقلابي، بينما يسبب كل من الأكزالات وحمض الغليوكسيليك حدوث سمية كلوية [84,7,80,63,83,82,79,39,81,102].

### 4. الاطراح والإفراز: Elimination & Excretion

إن 80% من مادة EG المتناولة يتم طرحها في البول دون تغير وذلك بعد إعطاء جرعة فموية، أما الباقي فيستقلب في الكبد [11,6,39]، والعمر النصفي لإطراحه في البول 2.5 – 3 ساعات [1,39,40].

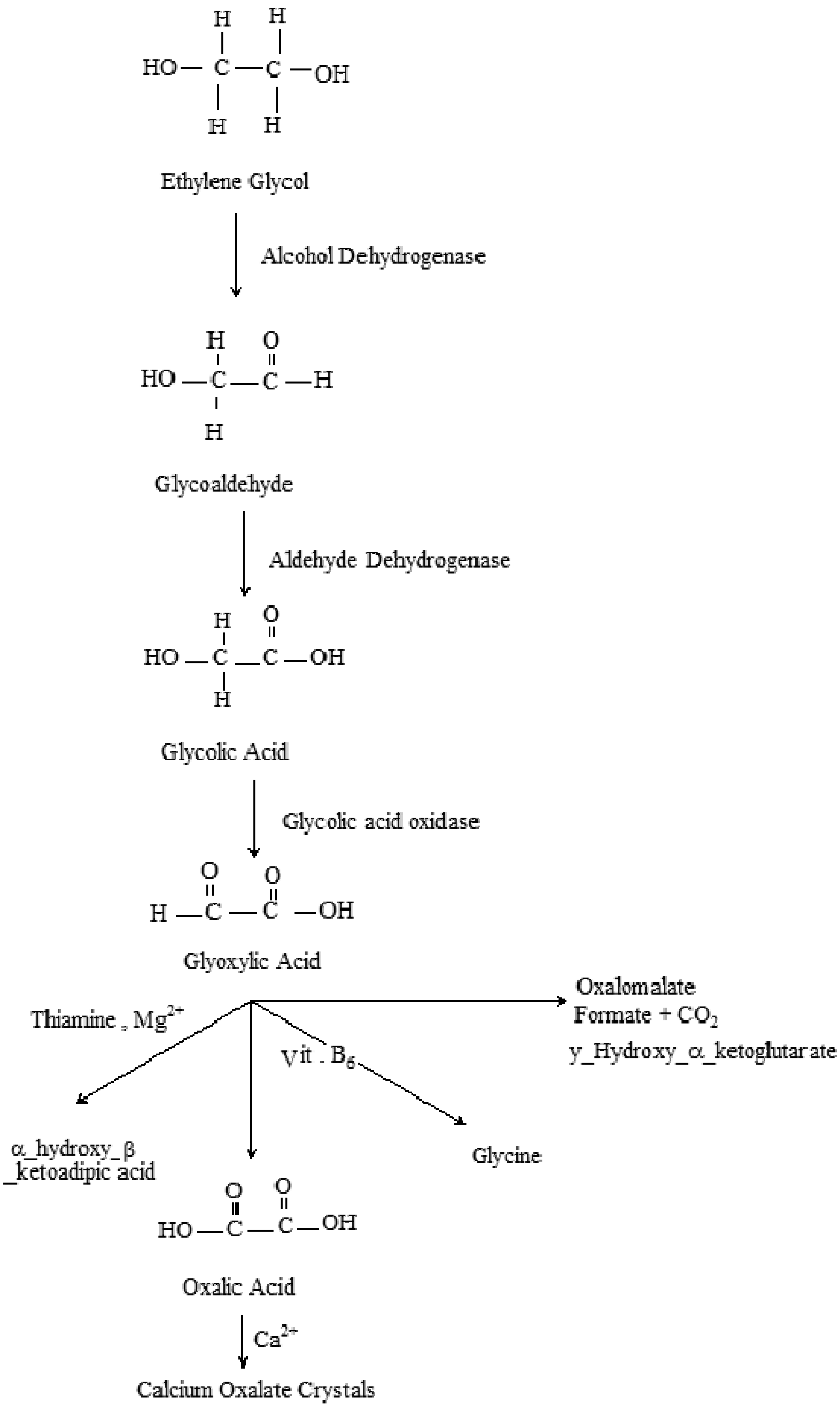
## 2-6-2- آلية التسمم: Mechanism of toxicity

إن آلية التسمم بمادة EG تشبه آلية التسمم بالميتانول، فمادة EG مادة غير سامة لكنها تتأكسد في الجسم وتعطي مستقلبات سامة تتراكم في الكبد والكليتين، ويسبب وتراكم هذه المستقلبات سمية خلوية cytotoxicity في الجملة العصبية المركزية والكلى والرئتين والقلب والكبد [84,40,101,86,68,57,82,1,85]

## 2-6-3- الجرعة السامة: Toxic Dosage

إن الجرعة الفموية القاتلة الصغرى عند الإنسان Lethal Dose تساوي 1.6 غ/كغ من وزن الجسم، وقد حددت بحوالي 100 مل لشخص يزن 70 كغ، رغم أنه قد سجل شفاء مصابين بعد المعالجة خلال ساعة من تناول أكثر من 1 لتر من EG، وفي بعض الحالات حتى 2 لتر [14,3,1,56,22,101,61,2,6,39,8,4].

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (2-6-1) مخطط استقلاب مادة EG**

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-6-4- التأثيرات السريرية: Clinical Effects

تقسم أعراض التسمم بمادة ايتيلين غليكول إلى 3 مراحل، وتتوقف شدة الأعراض وتطورها في كل مرحلة على الكمية المتناولة، وقد يحدث الموت في أي من هذه المراحل.

المرحلة الأولى (طور Glycol): (30 دقيقة – 12 ساعة)
وتشمل أعراض في الجهاز العصبي والهضمي تتمثل في حصول مظاهر تسمم بالايتانول رغم عدم وجود الايتانول في هواء الزفير، وغثيان وإقياء وشلل عضلة العين وسبات مع اختلاجات، وتثبط الانعكاسات، وشلل عصبي وتقلص تكززي عضلي.

المرحلة الثانية (طور Glycolate): (12 ساعة – 24 ساعة)
وتشمل أعراض في الجهاز التنفسي القلبي تتمثل في تسرع تنفس وتسرع قلب وارتفاع ضغط خفيف وفشل رئوي وفشل قلبي احتقاني.

المرحلة الثالثة: (24 ساعة – 72 ساعة)
تشمل أعراض في الكليتين تتمثل في ألم خاصرة ونخر أنبوبي حاد وترسب لبلورات أكزالات الكالسيوم في الأنابيب الكلوية في حوالي 50% من الحالات، وبيلة دموية وبروتينية، تتبع بشح بول أو انقطاعه [88,101,7,61,6,70,57,87,85,1].

## 2-6-5- التشخيص: Diagnosis

تظهر الدراسات المخبرية حدوث استقلاب حماضي، ووجود EG في المصل، وهبوط كالسيوم الدم، وتشكل بلورات أكزالات الكالسيوم في الأنابيب الكلوية، وزيادة الكرياتينين و(BUN) [101,40,83,1,85,79].

## 2-7-6- المعالجة: Treatment

إن الإجراءات الواجب اتخاذها لمعالجة التسمم بمادة EG مشابهة لما ذكر في معالجة التسمم بمادة DEG [65,56,37,67]. وفي جميع الأحوال يجب أولاً إجراء عملية غسل للمعدة خلال 1 – 2 ساعة من التناول الفموي، ثم تجرى المعالجة التي سترتكز على أمرين أساسين هما:

1. تثبيط استقلاب ايتيلين غليكول بشكل تنافسي على أنزيم Alcohol Dehydrogenase، وذلك بإعطاء المريض ترياق الايتانول أو الفوميبيزول، إذ أن ألفة هذا الأنزيم للايتانول اكبر بمئة مرة تقريباً من ألفته للايتيلين غليكول.
2. زيادة طرح ايتيلين غليكول من الجسم بإجراء التحال dialysis .

كما يعطى المريض بالإضافة لذلك:

- بيكربونات الصوديوم لتصحيح الاستقلاب الحماضي.
- غلوكونات الكالسيوم إذا حدث هبوط في كالسيوم الدم.
- البيرودوكسين والتيامين لتسهيل استقلاب الايتيلين غليكول إ مستقلبات غير سامة.
- مغنزيوم إذا حدث هبوط في مغنزيوم الدم لأنه عامل مساعد في استقلاب حمض الغليوكسيليك السام إلى مستقلبات غير سامة [7,80,61,22,6,4,57,79,102].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-7- طرائق كشف مادة Methods of Detection :EG

وتشمل الطرائق المذكورة في طرائق كشف مادة DEG المبينة في الجدول: (1-7) [12,13,35,44,39,47,46]. ويضاف إليها طريقة HPLC مع مكشاف الفلورة Fluorometric Detector التي طبقت في كشف مادة EG في المصل [39].

## 2-8- الاستخدام: Uses

لمركب ايتيلين غليكول الكثير من الاستخدامات الصناعية، نذكر منها:

1. استخدامه في المحاليل المضادة للتجمد antifreeze solution لأنظمة التبريد والتسخين، وفي أنظمة تبريد السيارات، ويعتبر EG مضاد تجمد مثالي بسبب درجة غليانه المرتفعة وضغط بخاره المنخفض ووزنه الجزيئي المنخفض وانحلاله في الماء. فمحلول مائي يحوي 10.1% EG يتجمد عند الدرجة - 3.5°، ومحلول يحوي 29.8% EG يتجمد عند -15°.
2. يستخدم في الصناعة كمرطب بصورة عامة.
3. كمذيب في صناعة الطلاء والبلاستيك.
4. ويستخدم في تركيب حبر الطباعة والطوابع والأختام [90,40,89,71,42,8,96].

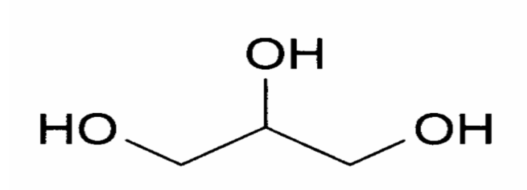
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# غليسرين
# *Glycerin or Glycerol*

## 3-1- مقدمة:

### 3-1-1- البنية الكيميائية: Chemical Structure

الوزن الجزيئي (Molecular Weight): 92.1
الصيغة الجزيئية (Molecular Formula): $C_3H_8O_3$
الصيغة البنيوية ( Structural Formula): [13,18,71]



### 3-1-2- الوصف: Description

هو سائل شرابي رائق وزلق الملمس له طعم حلو دافئ وهو عديم اللون وله رائحة مميزة، وهو شديد الامتصاص للرطوبة [12,10,18,8,91] ومزوج مع الماء والكحول والأسيتون وغير ذواب في الكلوروفورم [12,13,10,8].

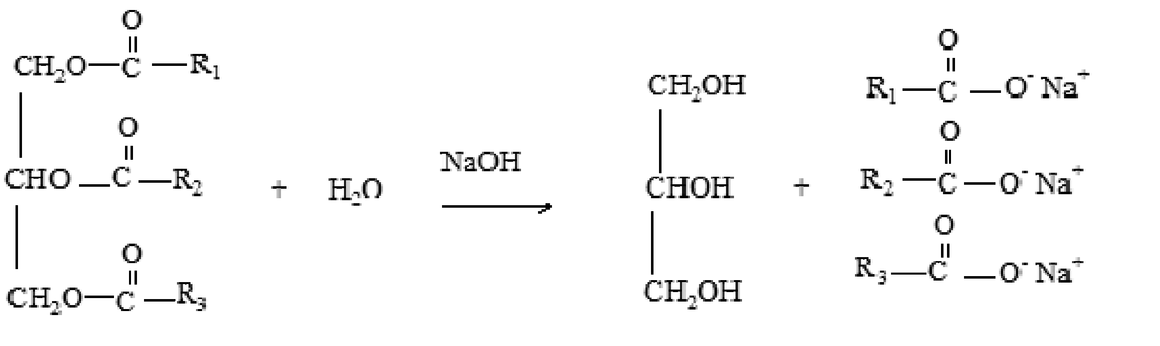
## 3-2- التخليق: Synthesis

لا يستخدم دي ايتيلين غليكول DEG أو ايتيلين غليكول EG في تخليق الغليسرين، كما أنهما لا ينتجان عن عملية التخليق، وبذلك فوجود أي منهما في الغليسرين لا يكون نتيجة التخليق إنما بسبب الغش [5,10,7,11,8,3]. ونذكر فيما يلي طرائق تخليق الغليسرين:

1. يتم الحصول على الغليسرين كمنتج ثانوي أثناء صناعة الصابون من الشحوم او الزيوت وتسمى هذه العملية بعملية التصبن saponification، وتتم بغلي الشحوم أو الزيوت مع محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي.
   وعند اكتمال الحلمهة يضاف ملح كلور الصوديوم إلى المزيج فيترسب الصابون، مما يسهل فيما بعد فصل الغليسرين بعملية التقطير [78,77,74,94,42,91,17,93,18]، وذلك كما يلي: [78,77,74,94,91]



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit



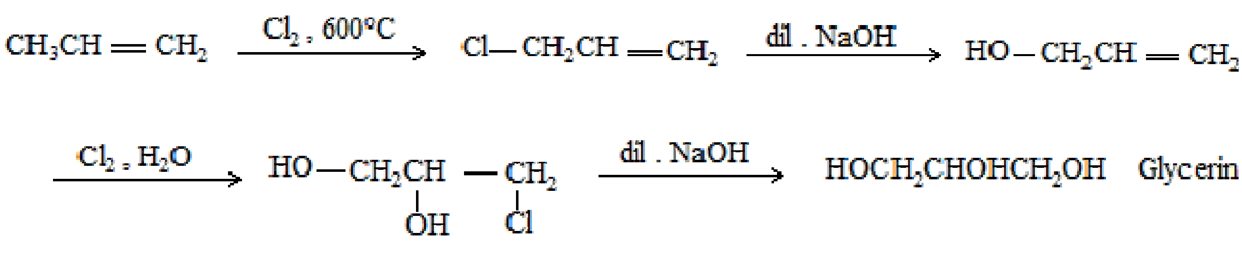
a Fat or an Oil | Glycerine | Sodium Salts of Fatty Acids Soap

2. يتم تخليق الغليسرين من دبس سكر الشمندر وذلك بإجراء عملية تخمر له fermentation بوجود كميات كبيرة من مركب سلفيت الصوديوم sodium sulfite الذي يتفاعل مع المنتج الثانوي وهو الأسيت ألدهيد، الأمر الذي يسهل فصل المنتج الرئيسي وهو الغليسرين. وقد تم استخدام هذه الطريقة في إنتاج كميات كبيرة من الغليسرين أثناء الحرب العالمية الأولى [10,74,18,17,93].

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow C_3H_5(OH)_3 + CH_3CHO + CO_2$$

Glucose Glycerin Acetaldehyde

3. تم تخليق الغليسرين انطلاقاً من مركب بروبيلين Propylene قبل نشوب الحرب العالمية الثانية، ومازال الغليسرين يحضر بهذه الطريقة حتى أيامنا هذه.
وتتلخص هذه الطريقة بإجراء كلورة جذرية بالدرجة 600° لمركب البروبيلين وتشكيل كلوريد الأليل Allyl chloride، الذي يعامل بمحلول هيدروكسيد الصوديوم الممدد ليعطي الغول الأليلي Allyl Alcohol ثم يعامل بحمض تحت الكلوري hypochlorous acid فيتشكل كلوروهيدرين Clorohydrin، تتم معاملته في مرحلة لاحقة بمحلول هيدروكسيد الكالسيوم الممدد ليعطي مركب الغليسرين [10,74,18,17,77,93].





All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 3-3- الاستخدام: Uses

الغليسرين هو من أهم وأكثر المركبات المستخدمة في المستحضرات الصيدلانية والتجميلية، إضافة إلى استخدامه الواسع أيضاً في المجالين الغذائي والصناعي، وتقدر استخداماته بحوالي 1583 استخداماً مختلفاً، ومن هنا تكمن خطورة غش الغليسرين بمادة DEG، ونذكر من هذه الاستخدامات:

1. استخدامه كعامل مساعد صيدلاني pharmaceutical aid في العديد من الأشكال الصيدلانية (مستحضرات فموية وعينية وأذنية وموضعية وحقنية).
2. يستخدم كمذيب وكسواغ وكمرطب وملدن ومحلي sweetener، ورافع لزوجة وفي عمليات التلبيس.
3. يستخدم فموياً كدواء مسهل لطيف mild laxative.
4. يستخدم بتركيز 50 – 75% كعامل حلولي (osmotic agent).
5. يستخدم بشكله النقي اللامائي كعامل مساعد تشخيصي (لتسهيل اختبار تنظير العين)، ولإنقاص تورم القرنية .
6. يستخدم في تحضير الشرابات، والحلويات.
7. يستخدم كمادة حافظة بالتراكيز العالية.
8. يستخدم كمرطب للبشرة، وكمرهم ملطف للجلد.
9. في إنتاج جيلاتين الكبسول الطري، وجيلاتين التحاميل.
10. في معاجين الأسنان.
11. في الكريمات والمستحلبات.
12. في صناعة نتروغليسرين.
13. في صناعة مستحضرات التجميل cosmetics، والصابون السائل.
14. في تحضير بعض أنواع التبغ.
15. في عمليات التخمر الغذائية في إنتاج المضادات الحيوية.
16. في صناعة الدهان الأسود وحبر الطباعة والنسخ.
17. في صناعة المزلقات Lubricats، والصمغ المطاطي.
18. يستخدم كمضاد تجمد في أنظمة تبريد السيارات. [12,13,10,18,8,89,74,94,71,91,17]

### ❖ مستحضرات الغليسرين :

1) غليسرين قطرات عينية: Ophthalmic Solution
2) غليسرين تحاميل: Suppositories
3) غليسرين محلول فموي: Oral Solution [12,13,8,87,82].

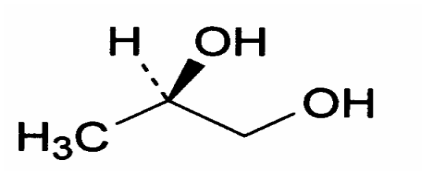
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# بروبيلين غليكول
# *(PG) Propylene Glycol*

## 4-1- مقدمة:

### 4-1-1- البنية الكيميائية: Chemical Structure

الوزن الجزيئي (Molecular Weight): 76.10
الصيغة الجزيئية (Molecular Formula): $C_3H_8O_2$
الصيغة البنيوية ( Structural Formula):[12,13]



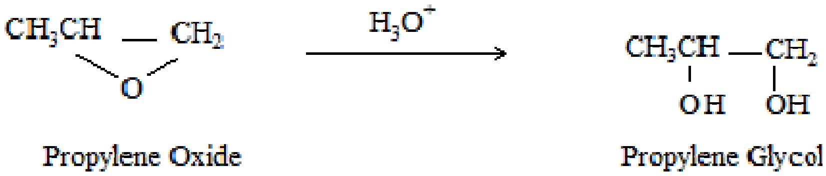
### 4-1-2- الوصف: Description

هو سائل لزج رائق، عديم اللون وعديم الرائحة، له طعم حلو لاذع خفيف، وماص للرطوبة [12,13,10].
وهو مزوج مع الماء والأسيتون والكلوروفورم والإيتانول بكل النسب، وذواب في الإيثر [13,12,10,18].

## 4-2- التخليق: Synthesis

لا يستخدم أي من دي ايتيلين غليكول DEG أو ايتيلين غليكول EG في عمليات تخليق مادة بروبيلين غليكول، ولا ينتجان عن عمليات التخليق، فوجود أي منهما في مادة بروبيلين غليكول لا يكون نتيجة التخليق إنما بسبب الغش [5,10,7,11,8,3]. ونذكر فيما يلي طرائق تخليق مركب بروبيلين غليكول:

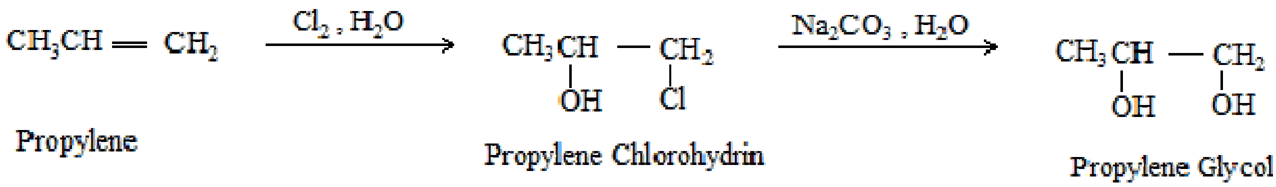
1. ينتج مركب بروبيلين غليكول من حلمهة hydrolysis مركب أكسيد البروبيلين Propylene Oxide في وسط حمضي [16,42,73,17,10,77,76,75,74,68].



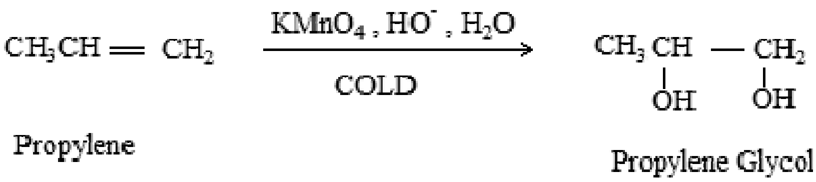



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

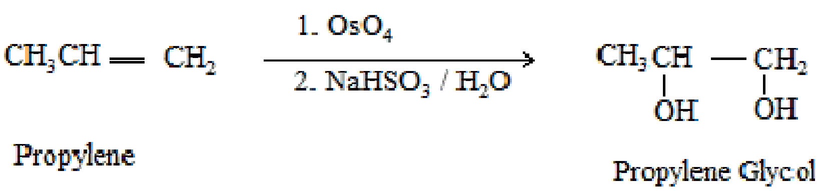
2. يتم تخليق مركب بروبيلين غليكول انطلاقاً من مركب بروبيلين Propylene وذلك بالتفاعل مع الكلور في وسط مائي وتشكيل بروبيلين كلوروهيدرين، ثم معاملة هذا الأخير بمحلول قلوي من كربونات الصوديوم [95,18,75,74,42,17,76] ، وذلك كما يلي: [42,76]



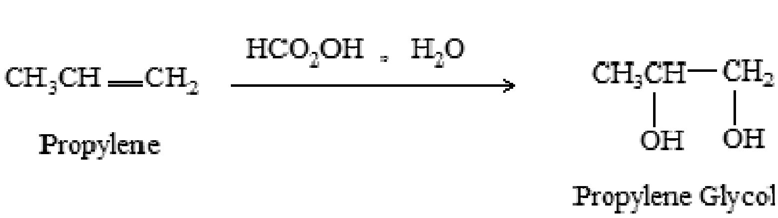

3. يمكن تخليق مركب بروبيلين غليكول من أكسدة مركب بروبيلين Propylene بمحلول برمنغنات البوتاسيوم $KMnO_4$ بالبرودة وفي وسط قلوي [78,16,76,71,42,73,75,52,91,77] ، كما يلي:




4. ينتج مركب بروبيلين غليكول من تفاعل مركب بروبيلين مع رباعي أكسيد الأوسميوم ($OsO_4$) Osmium tetroxide، حيث يتشكل مركب وسطي حلقي، يتم فصمه في مرحلة لاحقة بمحلول سلفيت الصوديوم الحامضة Sodium bisulfate ($NaHSO_3$)، ليعطي مركب بروبيلين غليكول [78,16,76,42,71,73,75,52,91,77]، كما يلي:




5. يمكن تخليق مركب بروبيلين غليكول من معاملة مركب بروبيلين بفوق حمض الفورميك Peroxyformic acid ($HCO_2OH$) لعدة ساعات ثم يسخن المزيج بعدها لينتج مركب بروبيلين غليكول [77,76,78] ، كما يلي:






All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 3-4- الاستخدام: Uses

لمركب بروبيلين غليكول الكثير من الاستخدامات في المجالات الدوائية والتجميلية والغذائية والصناعية، وإن عدداً كبيراً من المستحضرات الصيدلانية يحوي بروبيلين غليكول بنسبة تتراوح بين 10% – 80%، وهذا يشير إلى خطورة تلوث بروبيلين غليكول بمادة DEG.
ومن أهم هذه الاستخدامات:

1. يستخدم كعامل مساعد صيدلاني (مرطب أو مذيب solvent) في المستحضرات المعدة للاستخدام الفموي أو الحقن الوريدي.
2. يستخدم كسواغ أساسي في تحضير العديد من المستحضرات الوريدية، حيث يمكن أن تصل نسبته إلى 40%، كما في مستحضرات Diazepam (Valium) ومستحضرات Phenytoin (Dilantin).
3. يستخدم في تحضير العديد من المستحضرات الفموية الحاوية على الصادات الحيوية.
4. في مستحضرات معالجة الحروق كالكريمات.
5. في معاجين الأسنان.
6. يستخدم كمادة حافظة في المستحضرات الصيدلانية لأن له فعالية في تثبيط نمو العفن والتخمر والتي تعادل فعالية الكحول.
7. يستخدم في محاليل نتروغليسرين بكميات تتراوح من 30 – 96%.
8. في الأغذية كعامل مستحلب Emulsifier.
9. يستخدم كمذيب للملونات والمطعمات الغذائية.
10. في مستحضرات التجميل.
11. يستخدم كبديل عن الايتيلين غليكول والغليسرين.
12. كمضاد تجمد غير سام في أنظمة تبريد منشآت صناعة الأجبان والجعة، وفي محاليل إزالة الجليد.
13. في صناعة الراتنجات الصناعية.
14. كسائل ناقل للحرارة في تطبيقات الطاقة الشمسية [12,13,10,18,8,101,61,6,84,17,85].

### ❖ مستحضرات البروبيلين غليكول :

1) بروبيلين غليكول كريم :Cream [8,101,87].

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# بولي ايتيلين غليكول
# (PEG) Polyethylene Glycol

## 5-1- مقدمة:

### 5-1-1- البنية الكيميائية: Chemical Structure

تتراوح الأوزان الجزيئية لمركبات بولي ايتيلين غليكول من 150 – 10,000
الصيغة البنيوية ( Structural Formula): [10,12,8,17]

$$H\ (OCH_2CH_2)_n\ OH \qquad n \geq 4$$

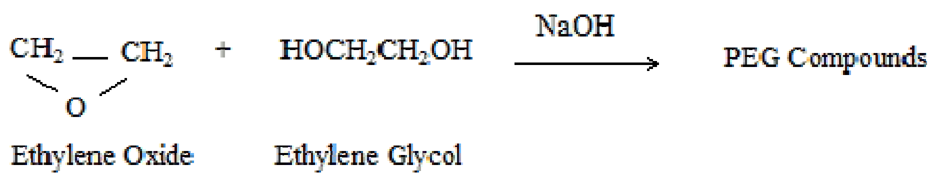
إن مركبات بولي ايتيلين غليكول PEG هي بوليميرات polymers، تحدد درجة بلمرتها بأرقام تشير إلى أوزانها الجزيئية الوسطية، ويطلق عليها أيضاً أسماء تجارية مثل ماكروغول (macrogol)، وكاربو واكس (Carbowax) الذي يشير عادة إلى البوليميرات الصلبة والشمعية [12,13,10,18,8,17,1].

### 5-1-2- الوصف: Description

هي سوائل لزجة أو مواد صلبة بيضاء شمعية وذلك تبعاً لوزنها الجزيئي، فالمركبات التي يقل وزنها عن 1000 تكون سوائل بينما المركبات ذات الوزن الأكبر تكون مواد صلبة.
وهي مركبات غير طيارة، ولا تتحلمه أو تتحلل عند التخزين في الشروط النموذجية، بينما يزداد وزنها الجزيئي، وهي مركبات خاملة كيميائياً لا تساعد على نمو العفن، وهي ضعيفة السمية و تتناقص سميتها مع ازدياد الوزن الجزيئي [12,13,1,10,18,17].
وهي تذوب في الماء أو تمتزج معه معطية محاليل شفافة، كما أنها تذوب في الايتانول والأسيتون [12,13,1,10,18,8].

## 5-2- التخليق: Synthesis

1. يتم تخليق مركبات بولي ايتيلين غليكول PEG من تكاثف مركب أكسيد الايتيلين مع الايتيلين غليكول EG بوجود هيدروكسيد الصوديوم وبدرجة حرارة 120°-135° وتحت ضغط مرتفع يعادل 4 ضغط جو [15,18,17,16].






All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ويمكن لهذه المنتجات في هذه الحالة أن تحتوي على شائبة ايتيلين غليكول EG المستخدم كمادة أولية في التخليق، إضافة إلى شائبة دي ايتيلين غليكول DEG كمنتج ثانوي [5,15,10,7,11,8,3].

## 3-5- الاستخدام: Uses

لمركبات بولي ايتيلين غليكول PEG استخدامات كثيرة ومتنوعة في المستحضرات الصيدلانية والتجميلية والصناعية، ونبين أهم هذه الاستخدامات:

1. تستخدم كعامل مساعد صيدلاني في أشكال صيدلانية متعددة تشمل مستحضرات فموية وعينية وموضعية وحقنية.
2. تستخدم كسواغ أساسي في تحضير العديد من المستحضرات ومنها المستحضر الحاوي على لورازيبام Lorazepam.
3. تستخدم كمذيبات وكعوامل ملدنة.
4. تستخدم كعامل استحلابي في تحضير مستحلبات زيت/ماء، وفي الحفاظ على ثباتية المستحلبات.
5. كعامل مزلق للمضغوطات والكبسول والقطورات العينية.
6. تستخدم كبدائل فعالة للغليسرين.
7. تستخدم في تحضير غسولات لليدين والقدمين.
8. في معاجين الأسنان.
9. تستخدم في الكريمات الواقية من أشعة الشمس، وكريمات معالجة الحروق، وكريمات الحلاقة، والكريمات الجلدية، وكريمات الهرمونات.
10. في المراهم القابلة للغسل.
11. في صناعة التحاميل.
12. تستخدم كعامل مضاد للرغوة anti-foaming agent.
13. وكعامل مهذب finishing لعمليات النسج والمطاط.
14. في أعمدة جهاز الاستشراب الغازي GC [13,1,8,18,4,42,6,97,17].

### ❖ مستحضرات بولي ايتيلين غليكول :

1) بولي ايتيلين غليكول مرهم :Ointment
2) بولي ايتيلين غليكول ملين معادل للضغط الحلولي: Osmotic laxatives
3) بولي ايتيلين غليكول مفرغ للأمعاء: Cleanse the Bowel [8,82,79]



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 4-5-بولي ايتيلين غليكول 400 (PEG 400)

### 1-4-5- مقدمة:

#### 1-1-4-5-البنية الكيميائية: Chemical Structure

مجال الوزن الجزيئي ( Molecular Weight range): من 380 – 420
معدل قيمة n في الصيغة $H(OCH_2CH_2)_n OH$ بين 8.2 – 9.1 [10,18,6,17].

#### 2-1-4-5-الوصف: Description

هو سائل رائق لزج بحرارة الغرفة، ومشابه ظاهرياً للبروبيلين غليكول وهوعديم اللون أو ذو لون أصفر خفيف وله رائحة مميزة وطعم لاذع حارق خفيف. وهو قليل الامتصاص للرطوبة [10,17,18,8]. ومزوج مع الماء وكثير الانحلال في الأسيتون والكحول [10,17,8].

### 2-4-5- الاستخدام: Uses

له كثير من الاستخدامات الصيدلانية من أهمها:

1. يستخدم كعامل مساعد صيدلاني في أشكال صيدلانية متعددة.
2. يستخدم كسواغ في المستحضرات الحقنية [17,4].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# دي ايتيلين غليكول ستيارات
# *Diethylene Glycol Stearates*

## 6-1- مقدمة:

### 6-1-1- البنية الكيميائية: Chemical Structure

دي ايتيلين غليكول ستيارات هي عبارة عن مزيج من استرات أحادية لمادة دي ايتيلين غليكول DEG (ستيارات) بنسبة 45 – 60%، واسترات ثنائية (ستيارات أو بالميتات) بنسبة 35 – 55% [13,12,8,17].

### 6-1-2- الوصف: Description

هي مادة صلبة شمعية بيضاء اللون وعديمة الرائحة [13,12,8,17,98]. وغير ذوابة في الماء وذوابة في الايتانول الساخن والأسيتون [1,21,2,83]. ولها نقطة انصهار تساوي 44° - 46° [12,8,98].

## 6-2- التخليق: Synthesis

يتم تخليق مادة دي ايتيلين غليكول ستيارات من تفاعل أسترة دي ايتيلين غليكول DEG مع حمض الستياريك Stearic acid ذو المنشأ النباتي أو الحيواني (يحتوي أيضاً حمض البالميتيك Palmitic acid)، ويمكن في هذه الحالة أن تحتوي مادة دي ايتيلين غليكول ستيارات على مادة دي ايتيلين غليكول كشائبة لكونها مادة أولية استخدمت في التخليق [13,17,12,8].

## 6-3- الاستخدام: Uses

لمادة دي ايتيلين غليكول ستيارات كثير من الاستخدامات الصيدلانية، ونذكر من أهم استخداماتها:

1. عامل استحلابي.
2. عامل مساعد صيدلاني [8,13,12].



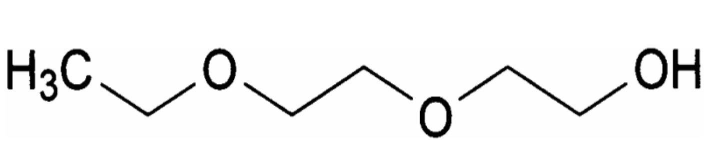
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر
# *Diethylene Glycol Monoethyl Ether*

## 7-1- مقدمة:

### 7-1-1- البنية الكيميائية: Chemical Structure

الوزن الجزيئي (Molecular Weight): 134.2
الصيغة الجزيئية (Molecular Formula): $C_6H_{14}O_3$ . [12,13,3]
الصيغة البنيوية ( Structural Formula): [12,13]



### 7-1-2- الوصف: Description

هو عبارة عن سائل رائق عديم اللون وماص للرطوبة [3,13].وهو مزوج مع الماء والأسيتون والكحول [3,13].والكثافة تساوي: 0.991 ، وقرينة الانكسارتعادل: 1.426 -1.428 [13,12].

## 7-2- التخليق: Synthesis

يتم تخليق مادة دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر من تفاعل تكاثف أكسيد الايتيلين مع الايتانول [13,12].

## 7-3- الاستخدام: Uses

تستخدم مادة دي ايتيلين غليكول مونو ايتيل إيثر كعامل مساعد صيدلاني [13,12,3].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر
# *Polyethylene Glycol Monomethyl Ether*

## 8-1- مقدمة:

### 8-1-1- البنية الكيميائية: Chemical Structure

الوزن الجزيئي (Molecular Weight):
يتراوح وزنها الجزيئي من 150 – 10,000 [12].
الصيغة البنيوية ( Structural Formula): [12]

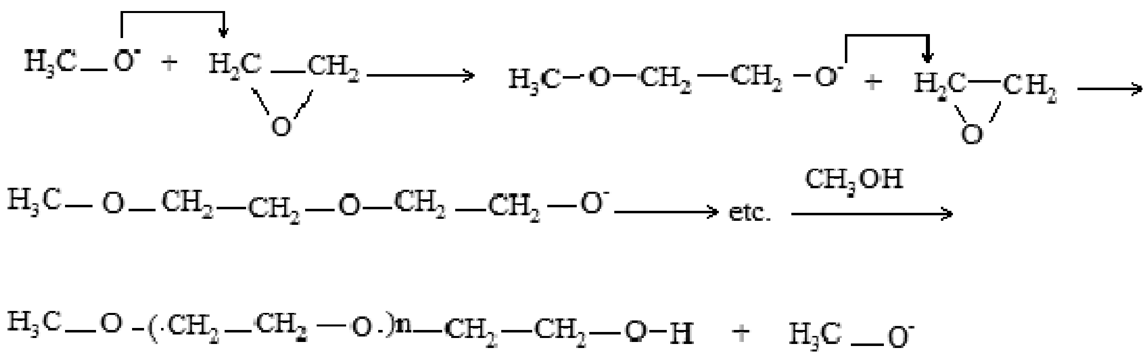
$$CH_3\,(OCH_2CH_2)_n\ OH$$

### 8-1-2- الوصف: Description

هي عبارة عن سوائل أو مواد صلبة ، وهي ذوابة في الماء أو مزوجة معه وتعطي محاليل شفافة [12].

## 8-2- التخليق: Synthesis

يمكن تخليق مركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر من تفاعل بلمرة ( polymerization) أكسيد الايتيلين بحضور ميتوكسيد الصوديوم sodium methoxide والميتانول، ويمكن التحكم بطول السلسلة البوليمير من خلال كمية الميتانول المستخدمة في التفاعل [42]، وذلك كما يلي:



## 8-3- الاستخدام: Uses

تستخدم مركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر كعامل مساعد صيدلاني [12].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# مصدوقية الطرائق التحليلية
# *Analytical Methods Validation*

هي مجموعة من الإجراءات والدراسات المخبرية يجري من خلال تنفيذها التأكد من أن أداء هذه الطريقة يتوافق دائماً مع المتطلبات التحليلية [12].

## 1-9- الطرائق التحليلية لتعيين الشوائب: Impurities

تتضمن مقايسات كمية واختبارات حدية.

- **مقايسات كمية: Quantitative Assays**

وهي تتضمن متثابتات Parameters: الصحة والدقة والنوعية والخطية والمجال وحد القياس الكمي [1,75,51].

- **اختبارات حدية: Limit Test**

وتشمل متثابتات: النوعية وحد الكشف [12,99,39].

## 2-9- خصائص الأداء التحليلي التي تدل على مصدوقية الطريقة:

### 1. الصحة: Accuracy

تعبر عن مدى تقارب نتائج اختبار الطريقة المدروسة من القيم الحقيقية، ويعبر عنها على شكل نسبة مئوية للاستعادة Recovery، ضمن المجال [ 50% - 120% ] في حالة الشوائب [12,99,39].

### 2. الدقة: Precision

تعبر عن مدى توافق نتائج الاختبارات الإفرادية فيما بينها عند تطبيق الطريقة عدة مرات على المادة باعتيان متكرر لعينة متجانسة، ويعبر عن الدقة بالانحراف المعياري النسبي RSD % لسلسلة من القياسات، ضمن المجال [ 50% - 120% ] في حالة الشوائب [12,99,39]، ونميز في تعيين الدقة مفهومين:

- **التكرارية: Repeatability**

تعني مدى تكرار النتائج نفسها ضمن المخبر نفسه بعد فترة زمنية قصيرة لكن مع نفس المحلل ونفس الأجهزة [12,99,39].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

- **الدقة الوسطى: Intermediate Precision**

وتعني مدى الاختلاف في النتائج لدى تطبيق الطريقة نفسها في المخبر نفسه في أيام مختلفة أو من قبل محللين مختلفين أو أجهزة مختلفة [12,99,39].

### 3. النوعية: Specificity

وهي تعبر عن قابلية الطريقة لمقايسة المادة بدقة وصحة مناسبتين رغم وجود مركبات أخرى محتملة، وتعني التأكد من أن الإجراء التحليلي المتبع يسمح بقياس دقيق لمحتوى الشوائب في المادة المراد تحليلها [12,99,39].

### 4. الخطية والمجال: Linearity & Range

خطية الطريقة هي قابليتها لإعطاء نتائج متناسبة طرداً مع تركيز المادة المحللة في العينة ضمن المجال المعطى لها الذي هو المدى بين الحدين الأعلى والأقل لتركيز المادة بحد مقبول من الدقة والصحة والخطية .

تحدد الخطية للكشف عن الشوائب ضمن المجال: [ 50% - 120% ] من حدود المواصفة [12,99,39].

### 5. حد الكشف: Detection Limit

هو الكمية الأقل التي يمكن كشفها من المادة المراد تحليلها في العينة، وهي تمثل الكمية التي تظهر على شكل قمة ارتفاعها 3 أضعاف ارتفاع خط قاعدة الضجيج، ويمكن تحيدها عينيا [12,99,39].

### 6. حد القياس الكمي: Quantification Limit

هو الكمية الأقل من المادة المراد تحليلها في العينة والتي يمكن قياسها بدقة وصحة مقبولتين بالشروط التجريبية، وهي تمثل الكمية التي تظهر على شكل قمة ارتفاعها 10 أضعاف ارتفاع خط قاعدة الضجيج [12,99,39].

### 7. المتانة: Robustness

هي مقياس لقدرة الطريقة على بقائها غير متأثرة بالمتغيرات الصغيرة الموضوعة بشكل متعمد في معايير هذه الطريقة، مثل تغيير في معدل التدفق أو درجة حرارة العمود أو حجم الحقن أو طول الموجة أو تركيب الطور المتحرك [12,99,39].



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# القسم العملي



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# المواد والأجهزة المستخدمة

## 1-1- المواد المستخدمة:

### 1-1-1- المواد المعيارية: Standard Substances

- معياري دي ايتيلين غليكول DEG: (PROLABO, EEC) Diethylene Glycol
  M= 106.12 g، d = 1.12 ، n = 1.446 ، BP = 245 °، P (GC) = 99%

- معياري ايتيلين غليكول EG: (BDH, England) Ethylene Glycol
  M= 62.07 g، d = 1.113 ، n = 1.431 ، P (GC) = 99%

- معياري بروبيلين غليكول PG: (PROLABO) Propylene Glycol
  M= 76.10 g، d = 1.04 ، n = 1.4389، P = 99%

- معياري غليسرين: (Scharlau, England) Glycerin
  M= 92.1 g ، n = 1.470 -1.475 ، P = 99 – 100.5%

- معياري بولي ايتيلين غليكول PEG 400: (BDH, England) PEG 400
  M= 380 – 420 g ، d = 1.12، n = 7 – 8

### 2-1-1- الكواشف والمذيبات الكيميائية: Reagents and Soluble

- مذيبات خاصة بجهاز HPLC :

  أسيتونتريل – ميتانول - ماء (Panreac, Scharlau, Merck)

- مذيبات وكواشف بدرجة نقاوة تحليلية: Analytical Grade

  أسيتون: Acetone (Merck)
  تولوين: Toluene (Merck)
  هيدروكسيد الأمونيوم: Ammonia Solution 25% (Merck)
  يود: Iodine (Riedel – de haen )
  برمنغنات البوتاسيوم: Potassium Permanganate (Riedel – de haen )
  بنزوئيل كلورايد: Benzoyl chloride (Merck)
  بنتان: n-Pentane (Romil)
  هيدروكسيد الصوديوم: Sodium Hydroxide (Panreac)

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 1-3-1- العينات: Samples

تم جمع عينات الدراسة من عدة معامل دوائية وطنية ومن صيدلية المجتمع.

وتقسم إلى نوعين من العينات:

### 1-1-3-1-سواغات عديدة الغول: Polyol Excipients

وهي عبارة عن مواد أولية Raw Materials تشمل:

- غليسرين
- بروبيلين غليكول (PG)
- بولي ايتيلين غليكول 400 (PEG400)

ويبين الجدول (1-1-3-1) عينات لمواد الأولية من مصادر مختلفة تم تحليلها ودراستها.

**الجدول (1-1-3-1) عينات المواد الأولية**

| رقم العينة | رمز العينة | المادة الأولية | رقم العينة | رمز العينة | المادة الأولية |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A,G-1 | غليسرين | 12 | C,PG | بروبيلين غليكول |
| 2 | A,G-2 | غليسرين | 13 | C,PEG | بولي ايتيلين غليكول 400 |
| 3 | A,PG | بروبيلين غليكول | 14 | H,G | غليسرين |
| 4 | A,PEG | بولي ايتيلين غليكول 400 | 15 | K,G | غليسرين |
| 5 | B,G | غليسرين | 16 | K,PG | بروبيلين غليكول |
| 6 | B,PG | بروبيلين غليكول | 17 | K,PEG | بولي ايتيلين غليكول 400 |
| 7 | B,PEG | بولي ايتيلين غليكول 400 | 18 | F,G | غليسرين |
| 8 | E,G | غليسرين | 19 | F,PG | بروبيلين غليكول |
| 9 | E,PG | بروبيلين غليكول | 20 | D,G | غليسرين |
| 10 | E,PEG | بولي ايتيلين غليكول 400 | 21 | D,PG | بروبيلين غليكول |
| 11 | C,G | غليسرين | 22 | D,PEG | بولي ايتيلين غليكول 400 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-3-1-1-أشكال صيدلانية: Pharmaceutical Forms

وهي عبارة عن مستحضرات جاهزة Finished Products وتشمل شرابات فموية، وقطورات فموية، ومحاليل.

ويبين الجدول (1-1-3-2) عينات الأشكال الصيدلانية التي تم تحليلها ودراستها مع الإشارة إلى النسبة المئوية التقريبية للمواد الأولية السابقة في هذه الأشكال، علماً أنه تم اختيار هذه العينات بحيث تكون النسبة المئوية لمجموع السواغات عديدة الغول السابقة فيها لا تقل عن 10%.

**الجدول (1-1-3-2) عينات الأشكال الصيدلانية**

| رقم العينة | رمز العينة | الشكل الصيدلاني | المادة الفعالة | النسبة المئوية% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | غليسرين | PG | PEG400 |
| 1 | A,1 | Syrup | Loratadine | 10 | 20 | |
| 2 | A,2 | Syrup | Pseudoephedrine – Guaifenesin Dextromethorphan – | 16 | 10 | |
| 3 | A,3 | Syrup | Paracetamol- pseudoephedrine Dextromethorphan - Chlorpheniramine | 14.6 | 14.6 | |
| 4 | E,1 | Syrup | Pseudoephedrine – Triprolidine – Guaifenesin | 37.47 | | |
| 5 | E,2 | Drops | Paracetamol | 17.8 | 17.8 | |
| 6 | C,1 | Syrup | Zidovudine | 10 | | |
| 7 | C,2 | Drops | Pseudoephedrine – Guaifenesin Dextromethorphan – | 14 | 14 | |
| 8 | B,1 | Syrup | Guaifenesin – Oxomemazine | 5 | | |
| 9 | K,1 | Syrup | Paracetamol | 16 | 14 | |
| 10 | K,2 | Syrup | Paracetamol – Pseudoephedrine – Chlorpheniramine | 16 | 15 | |
| 11 | K,3 | Drops | Vit A – Vit D – Vit C | 10 | 4 | |
| 12 | F,1 | Syrup | Cetirizine | 9.3 | 2 | |
| 13 | D,1 | Syrup | Metoclopramide | 20 | | |
| 14 | D,2 | Drops | Clonazepam | | 98 | |
| 15 | D,3 | Drops | Haloperidol | | 14 | |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 1-2- الأجهزة والأدوات المستخدمة:

### 1-2-1- طرائق: HPLC

- **جهاز استشراب سائل عالي الأداء: Shimadzu HPLC**

- مكامل: JMBS software for scientists, Integrator
- نظام تحكم: SCL-10ASP Shimadzu System Controller
- مكشاف قياس الانكسار: RID-10A Shimadzu Refractometer Detector
- مكشاف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية: SPD-10AV Shimadzu UV/VIS Detector
- مضخة : LC-10AD Shimadzu Liquid Chromatography Pump
- حاقن آلي: SIL – 10AD VP Shimadzu Auto Injector.
- نازع الغازات: DGU-14A Shimadzu Degasser
- فرن خاص بالعمود: CTO-10A Shimadzu Column Oven
- عمود: C18 (L1) ( 250 X 4 mm )

  Purospher Star Columns (Merck) RP-18 end capped (5µm)

  L1: Octadecyl silane chemically bonded to porous silica or ceramic. [13,12,100]

- عمود (عدد 2): L21 (305 x 7 mm)

  Hamilton columns PRP-3 Reversed phase, particle size (10 µm)

  L21: A rigid, spherical styrene – divinylbenzene copolymer. [13,12,100]

- عمود: C8 (L7) ( 150×4.6 mm)

  Purospher Star Columns (Merck) RP-8 end capped (5µm)

  L7: Octylsilane chemically bonded to porous silica or ceramic. [13,12,100]

- حاسوب لمعالجة البيانات: Computer
- طابعة: HP DeskJet Printer

- جهاز أمواج فوق صوتية لطرد الغازات: JENCONS, Ultrasonic bath
- ميزان: Sartorius Analytic Balance (CP225D)
- جهاز تنبيذ : Centrifuge Heraeus Sepatech
- أنابيب تنبيذ مزودة بغطاء محكم ( 10 X 1 cm)
- دوارق معايرة بحجم مختلف وماصات وزجاجيات ذات حجم مختلف .



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 1-2-2- طريقة: GC

- **جهاز استشراب غازي: Varian GC**

- فرن خاص بالعمود: Gas Chromatograph CP- 3800
- مكشاف تأين اللهب : Flame Ionization Detector (FID)
- مضخة هواء: Air Pump - Leonardo silent compressor unit
- مولد غاز الآزوت: Nitrogen generation (domnick hunter)
- مولد غاز الهيدروجين:( Hydrogen generation (domnick hunter
- حاقن آلي : auto Injector CP - 8410.
- عمود تحليل شعري من السيليكا المصهورة : Varian Capillary Column G43
  Wcot fused silica, Part NO: CP 8613, coating CP – 1301
  ( 30 m × 0.53 mm) وملبس بطور ثابت (1µm ).
  G 43: 6% سيانو بروبيل فينيل - 94% دي ميتيل بولي سيلوكسان [12].
  الاسم المرادف: Supelco Equivalent: OVI- G43 , OV-1301 [100].
- حاسوب لمعالجة البيانات: Dell Computer
- طابعة: HP Laser Jet 1020 Printer

- ميزان: Shimadzu Corporation Electronic Balance type AX200
- دوارق معايرة بحجم مختلف وماصات وزجاجيات ذات حجم مختلف.

## 1-2-3- طرائق: HPTLC

- **جهاز استشراب الطبقة الرقيقة عالي الأداء: CAMAG HPTLC**

- مكامل: Win cats software
- أسطوانة غاز آزوت: Nitrogen gas
- حاقن آلي: CAMAG Automatic TLC Sampler.
- قارئ بقع: CAMAG TLC Scanner
- صفائح استشراب الطبقة الرقيقة مفلورة: (Merck )
  25 HPTLC aluminum sheets, 20 x 20 cm silica gel 60 $F_{254}$
- حجيرة الاستشراب: CAMAG, HPTLC Immersion Device
- جهاز رذاذ: JET PAK Spray GUN, Fungicrom
- حاسوب لمعالجة البيانات: Computer
- طابعة: HP DeskJet Printer

- حمام مائي: Memert, Water bath (W350)
- ميزان: Sartorius Analytic Balance (CP225D)
- جهاز أمواج فوق صوتية لطرد الغازات: JENCONS, Ultrasonic bath
- دوارق معايرة بحجم مختلف وماصات وزجاجيات ذات حجم مختلف.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# *تحضير المحاليل*
# *Preparation of Solutions*

## 2-1- تحضير محاليل الطرائق:

### 2-1-1- طريقة: GC – FID – G43

#### 2-1-1-1-تحضير المحلول المعياري الأم: Stock Standard Solution

نزن كمية تعادل 50 ملغ من معياري دي ايتيلين غليكول في دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.5 ملغ/مل.

#### 2-1-1-2-تحضير المحلول المعياري: Standard Solution

نسحب بدقة 5 مل من الدورق السابق إلى دورق حجمي سعة 50 مل ،، ثم نمدد بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.05 ملغ/مل.

#### 2-1-1-3-تحضير محلول الميز: Resolution Solution

نذيب كميات موزونة بدقة حوالي 50 ملغ من كل من معياري دي ايتيلين غليكول ومعياري غليسرين ومعياري بروبيلين غليكول في دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نمدد بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.5 ملغ/مل لكل معياري منها.

#### 2-1-1-4-تحضير محلول العينة: Sample Solution

**1. مادة أولية:**

نزن كمية تعادل 2.5 غ من المادة الأولية (غليسرين أو بروبيلين غليكول) في دورق حجمي سعة 50 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 50 ملغ/مل.

**2. مستحضر جاهز:**

يتم تحضيره كما في تحضير المادة الأولية أي نزن كمية تعادل 2.5 غ من المستحضر الصيدلاني في دورق حجمي سعة 50 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، ونرشح المحلول قبل الحقن بمرشحة 0.45 μm.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-1-2- طريقة: HPLC – RID – C18

### 2-1-2-1-تحضير المحلول المعياري الأم: Stock Standard Solution

نزن كمية تعادل 100 ملغ من معياري دي ايتيلين غليكول في دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 1 ملغ/مل.

### 2-1-2-2-تحضير المحلول المعياري: Standard Solution

نسحب بدقة 5 مل من الدورق السابق إلى دورق حجمي سعة 25 مل، ثم نمدد بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.2 ملغ/مل.

### 2-1-2-3-تحضير محلول العينات: Sample Solution

**1. مادة أولية:**

نزن 5 غ من المادة الأولية (غليسرين أو بروبيلين غليكول أو بولي ايتيلين غليكول 400) في دورق حجمي سعة 25 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 200 ملغ/مل.

**2. مستحضر جاهز:**

يتم تحضيره كما في تحضير المادة الأولية أي نزن كمية تعادل 5 غ من المستحضر الصيدلاني في دورق حجمي سعة 25 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، ونرشح المحلول بمرشحة 0.45 µm.

## 2-1-3- طريقة: HPLC – RID – L21

### 2-1-3-1-تحضير المحلول المعياري الأم: Stock Standard Solution

نزن كمية تعادل 100 ملغ من معياري دي ايتيلين غليكول في دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 1 ملغ/مل.

### 2-1-3-2-تحضير المحلول المعياري: Standard Solution

نسحب بدقة 5 مل من الدورق السابق إلى دورق حجمي سعة 25 مل، ثم نمدد بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.2 ملغ/مل.

### 2-1-3-3-تحضير محلول العينة: Sample Solution

**1. مادة أولية:**

نزن كمية تعادل 5 غ من المادة الأولية (غليسرين أو بولي ايتيلين غليكول 400) في دورق حجمي سعة 25 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 200 ملغ/مل.

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

**2. مستحضر جاهز:**

يتم تحضيره كما في تحضير المادة الأولية أي نزن كمية تعادل 5 غ من المستحضر الصيدلاني في دورق حجمي سعة 25 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، ونرشح المحلول قبل الحقن بمرشحة 0.45 µm.

## 2-1-4- طريقة: HPLC - UV - C8

### 2-1-4-1-تحضير المحلول المعياري الأم: Stock Standard Solution

نزن كمية تعادل 100 ملغ من معياري دي ايتيلين غليكول في دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 1 ملغ/مل.

### 2-1-4-2-تحضير المحلول المعياري: Standard Solution

نسحب بدقة 5 مل من الدورق السابق إلى دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نمدد بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.05 ملغ/مل.

### 2-1-4-3-تحضير محلول العينات: Sample Solution

**1. مادة أولية:**

نزن كمية تعادل 5 غ من المادة الأولية (غليسرين أو بروبيلين غليكول) في دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 50 ملغ/مل.

**2. مستحضر جاهز:**

يتم تحضيره كما في تحضير المادة الأولية أي نزن كمية تعادل 5 غ من المستحضر الصيدلاني في دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، ونرشح المحلول قبل الحقن بمرشحة 0.45 µm.

**تحضير المحاليل السابقة بعمل اشتقاق Derivation:**

1) نسحب بدقة 1 مل من كل من المحاليل السابقة المحضرة ونضع كل منها في أنبوب تنبيذ له غطاء محكم الإغلاق، ثم نضيف لكل منها:
2) 1 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم 5M Sodium Hydroxide.
3) 25 µl من بنزوئيل كلورايد Benzoyl Chloride.
4) نغلق الأنابيب جيداً ونحركها جيداً لمدة 10 دقائق تماماً.
5) نترك الأنابيب للراحة لمدة 10 دقائق تماماً.
6) ثم نضيف 2 مل من البنتان النظامي Pentane، ونغلق الأنابيب جيداً.
7) نحرك الأنابيب بحركة دائرية لمدة 5 دقائق.
8) ثم نضع الأنابيب في جهاز تنبيذ بسرعة 3000 دورة/5 دقائق.
9) ثم يتم الحقن من طبقة البنتان العلوية.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-1-5- طريقة: HPTLC - Scanner

### 2-1-5-1-تحضير المحلول المعياري الأم: Stock Standard Solution

نزن كمية تعادل 100 ملغ من معياري دي ايتيلين غليكول في دورق حجمي سعة 50 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 2 ملغ/مل.

### 2-1-5-2-تحضير المحلول المعياري: Standard Solution

نسحب بدقة 5 مل من الدورق السابق إلى دورق حجمي سعة 20 مل، ثم نمدد بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.5 ملغ/مل.

### 2-1-5-3-تحضير محلول العينة: Sample Solution

**1. مادة أولية:**

نزن كمية تعادل 5 غ من المادة الأولية (غليسرين أو بروبيلين غليكول) في دورق حجمي سعة 10 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 500 ملغ/مل.

**2. مستحضر جاهز:**

يتم تحضيره كما في تحضير المادة الأولية أي نزن كمية تعادل 5 غ من المستحضر الصيدلاني في دورق حجمي سعة 10 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، ونرشح المحلول بمرشحة 0.45 µm.

## 2-1-6- طريقة: HPTLC - $I_2$ or $KMnO_4$

### 2-1-6-1-تحضير المحلول المعياري الأم: Stock Standard Solution

نزن كمية تعادل 100 ملغ من معياري دي ايتيلين غليكول في دورق حجمي سعة 50 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 2 ملغ/مل.

### 2-1-6-2-تحضير المحلول المعياري: Standard Solution

نسحب بدقة 5 مل من الدورق السابق إلى دورق حجمي سعة 20 مل، ثم نمدد بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.5 ملغ/مل.

### 2-1-6-3-تحضير محلول العينة: Sample Solution

**1. مادة أولية:**

نزن كمية تعادل 5 غ من المادة الأولية (غليسرين) في دورق حجمي سعة 10 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 500 ملغ/مل.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

**2. مستحضر جاهز:**

يتم تحضيره كما في تحضير المادة الأولية أي نزن كمية تعادل 5 غ من المستحضر الصيدلاني في دورق حجمي سعة 10 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، ونرشح المحلول قبل الحقن بمرشحة μm 0.45.

**3. تحضير محلول برمنغنات البوتاسيوم:**

نزن كمية تعادل 670 ملغ من مسحوق برمنغنات البوتاسيوم في دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 6.7 ملغ/مل [47].

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2- تحضير محاليل التحقق من مصدوقية الطرائق:

### 2-2-1- طريقة: GC – FID – G43

#### 2-2-1-1- الصحة: Accuracy

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 3 عينات تحوي كل منها 50 ملغ/مل من كل من غليسرين وبروبيلين غليكول، وتحوي على الترتيب 50%، 100%، 120% من تركيز معياري DEG (0.05 ملغ/مل) وذلك كما يلي:

نزن 2.5 غ من كل من غليسرين معياري وبروبيلين غليكول معياري في دورق حجمي سعة 50 مل، ونعيد ذلك من أجل دورقين آخرين سعة 50 مل، ثم نضيف إلى الدوارق الثلاثة السابقة بالترتيب 2.5 ، 5 ، 6 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالماء المقطر ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في المحاليل الثلاثة بالترتيب 0.025، 0.05، 0.06 ملغ/مل، وتركيز كل من غليسرين وبروبيلين غليكول في كل منها 50 ملغ/مل.

#### 2-2-1-2-التكرارية: Repeatability

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 9 عينات تحوي كل منها 50 ملغ/مل من كل من غليسرين وبروبيلين غليكول بحيث تحوي ثلاثة منها 50% من تركيز معياري DEG (0.05 ملغ/مل)، وتحوي ثلاثة أخرى 100% من تركيز المعياري، وتحوي الثلاثة الباقية 120% من تركيز المعياري وذلك كما يلي:

نزن 2.5 غ من كل من غليسرين معياري وبروبيلين غليكول معياري في دورق حجمي سعة 50 مل، ونعيد ذلك من أجل ثماني دوارق أخرى سعة 50 مل، ثم نضيف إلى كل ثلاثة دوارق أحد الكميات التالية بالترتيب 2.5 ، 5 ، 6 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالماء المقطر ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في أول ثلاثة محاليل 0.025 ملغ/مل وفي ثاني ثلاثة محاليل 0.05 ملغ/مل وفي ثالث ثلاثة محاليل 0.06 ملغ/مل، وتركيز كل من غليسرين وبروبيلين غليكول في كل منها 50 ملغ/مل.

#### 2-2-1-3-الدقة الوسطى: Intermediate Precision

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير العينات كما في التكرارية، ولكن يقوم ثلاثة محللين بتحضير العينات بحيث يحضر كل منهم ثلاثة عينات من نفس التركيز.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-1-4-النوعية: Specificity

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 4 عينات تحوي كل منها 50 ملغ/مل من كل من غليسرين بروبيلين غليكول، وتحوي ثلاثة منها 100% من تركيز معياري DEG (0.05 ملغ/مل) والعينة الربعة لا تحوي معياري كما يلي:

نزن 2.5 غ من كل من غليسرين معياري وبروبيلين غليكول معياري في دورق حجمي سعة 50 مل، ونعيد ذلك من أجل ثلاثة دوارق أخرى سعة 50 مل، ثم نضيف إلى ثلاثة دوارق منها فقط 5 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالماء المقطر ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في الدورق الأخير (عينة شاهدة) يعادل 0 ملغ/مل، وفي الدوارق الثلاثة يعادل 0.05 ملغ/مل أي 100% من تركيز المعياري، وتركيز كل من غليسرين وبروبيلين غليكول في جميع الدوارق يعادل 50 ملغ/مل.

## 2-2-1-5-الخطية والمجال: Linearity & Range

**المحاليل المعيارية: Standard Solutions**

- محلول معياري بتركيز 50%:

نسحب 2.5 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 50 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.025 ملغ/مل.

- محلول معياري بتركيز 75%:

نسحب 15 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 200 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.0375 ملغ/مل.

- محلول معياري بتركيز 100%:

نسحب 5 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 50 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.05 ملغ/مل.

- محلول معياري بتركيز 125%:

نسحب 12.5 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.0625 ملغ/مل.

- محلول معياري بتركيز 150%:

نسحب 15 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.075 ملغ/مل.

## 2-2-1-6-حد الكشف: Detection Limit

**المحاليل المعيارية: Standard Solutions**

محلول شاهد:هو عبارة عن ماء مقطر.
محاليل معيارية بنسب مئوية متدرجة من تركيز المعياري بالترتيب: (0.1، 0.5، 1، 2، 5%) أي بتراكيز متدرج: (0.00005، 0.00025، 0,0005، 0.001، 0.0025 ملغ/مل) من DEG مذابة في الماء المقطر.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-2- طريقة: HPLC – RID – C18

### 2-2-2-1-الصحة: Accuracy

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 3 عينات تحوي كل منها 200 ملغ/مل من كل من غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400، بحيث تحوي على الترتيب 50%، 100%، 120% من تركيز معياري DEG (0.2 ملغ/مل)، وذلك كما يلي:

نزن 5 غ من كل من غليسرين معياري وبروبيلين غليكول معياري وبولي ايتيلين غليكول 400 معياري في دورق حجمي سعة 25 مل، ونعيد ذلك من أجل دورقين آخرين سعة 25 مل، ثم نضيف إلى الدوارق الثلاثة السابقة بالترتيب 2.5 ، 5 ، 6 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالماء المقطر ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في المحاليل الثلاثة بالترتيب 0.1، 0.2، 0.24 ملغ/مل، وتركيز كل من غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400 في كل منها 200 ملغ/مل.

### 2-2-2-2-التكرارية: Repeatability

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 9 عينات تحوي كل منها 200 ملغ/مل من كل من غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400، بحيث تحوي ثلاثة منها 50% من تركيز معياري DEG (0.2 ملغ/مل)، وتحوي ثلاثة أخرى 100% من تركيز المعياري، وتحوي الثلاثة الباقية 120% من تركيز المعياري، وذلك كما يلي:

نزن 5 غ من كل من غليسرين معياري وبروبيلين غليكول معياري وبولي ايتيلين غليكول 400 معياري في دورق حجمي سعة 25 مل، ونعيد ذلك من أجل ثماني دوارق أخرى سعة 25 مل، ثم نضيف إلى كل ثلاثة دوارق أحد الكميات التالية بالترتيب 2.5 ، 5 ، 6 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالماء المقطر ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في أول ثلاثة محاليل 0.1 ملغ/مل، وفي ثاني ثلاثة محاليل 0.2 ملغ/مل، وفي ثالث ثلاثة محاليل 0.24 ملغ/مل، وتركيز كل من غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400 في كل منها 200 ملغ/مل.

### 2-2-2-3-الدقة الوسطى: Intermediate Precision

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير العينات كما في التكرارية، ولكن يقوم ثلاثة محللين بتحضير العينات بحيث يحضر كل منهم ثلاثة عينات من نفس التركيز.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-2-4-النوعية: Specificity

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 4 عينات تحوي كل منها 200 ملغ/مل من كل من غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400، بحيث تحوي ثلاثة منها 100% من تركيز معياري DEG (0.2 ملغ/مل)، والعينة الربعة لا تحوي معياري، وذلك كما يلي:
نزن 5 غ من كل من غليسرين معياري وبروبيلين غليكول معياري وبولي ايتيلين غليكول 400 معياري في دورق حجمي سعة 25 مل، ونعيد ذلك من أجل ثلاثة دوارق أخرى سعة 25 مل، ثم نضيف إلى ثلاثة دوارق منها 5 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في الدورق الأخير (عينة شاهدة) يعادل 0 ملغ/مل، وفي الدوارق الثلاثة يعادل 0.2 ملغ/مل أي 100% من تركيز المعياري، وتركيز كل من غليسرين وبروبيلين غليكول في جميع الدوارق يعادل 200 ملغ/مل.

## 2-2-2-5-الخطية والمجال: Linearity & Range

**المحاليل المعيارية: Standard Solutions**

- محلول المعياري بتركيز 50%:

نسحب 2.5 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 25 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.1 ملغ/مل.

- محلول المعياري بتركيز 75%:

نسحب 15 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.15 ملغ/مل.

- محلول المعياري بتركيز 100%:

نسحب 5 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 25 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.2 ملغ/مل.

- محلول المعياري بتركيز 125%:

نسحب 25 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 100 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.25 ملغ/مل.

- محلول المعياري بتركيز 150%:

نسحب 15 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 50 مل، ثم نذيبها بالماء المقطر ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.3 ملغ/مل.

## 2-2-2-6-حد الكشف: Detection Limit

**المحاليل المعيارية: Standard Solutions**

محلول شاهد:هو عبارة عن ماء مقطر.
محاليل معيارية بنسب مئوية متدرجة من تركيز المعياري بالترتيب: (0.1، 0.5، 1، 2، 5%) أي بتراكيز متدرج: (0.0002، 0.001، 0,002، 0.004، 0.01 ملغ/مل) من DEG مذابة في الماء المقطر.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

### 2-2-2-7-المتانة: Robustness

يتم تحضير عينة تحوي كل منها 200 ملغ/مل من كل من غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400، تحوي 100% من تركيز معياري DEG (0.2 ملغ/مل)، كما تم في تحضير عينة بتركيز 100% في فقرة: 2-1-2-1- الصحة Accuracy.

## 2-2-3- طريقة: HPLC – RID – L21

يتم التحضير تماماً كما في طريقة: HPLC – RID – C18 ، باستثناء أن العينات بهذه الطريقة تحوي فقط مادتي غليسرين معياري وبولي ايتيلين غليكول 400 معياري، ولا تحوي بروبيلين غليكول، كما أن تركيز كل من المعياري والعينة متماثل في كلا الطريقتين، ولهذا يتم التحضير بنفس الخطوات المذكورة في تحضير محاليل التحقق من مصدوقية طريقة: HPLC – RID – C18.

## 2-2-4- طريقة: HPLC - UV - C8

### 2-2-4-1-النوعية: Specificity

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 4 عينات تحوي كل منها 50 ملغ/مل من الغليسرين، وتحوي ثلاثة منها 100% من تركيز معياري DEG (0.05 ملغ/مل)، والعينة الربعة لا تحوي معياري، وذلك كما يلي:

نزن 5 غ من غليسرين معياري في دورق حجمي سعة 100 مل، ونعيد ذلك من أجل ثلاثة دوارق أخرى سعة 100 مل، ثم نضيف إلى ثلاثة دوارق منها 5 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالماء المقطر ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في الدورق الأخير (عينة شاهدة) يعادل 0 ملغ/مل، وفي الدوارق الثلاثة يعادل 0.05 ملغ/مل أي 100% من تركيز المعياري، وتركيز الغليسرين في جميع الدوارق 50 ملغ/مل.
ثم نعيد نفس الخطوات من أجل مادة بروبيلين غليكول بدلاً من الغليسرين بتحضير عينة شاهدة وثلاث عينات بتركيز 100% من المعياري.

### 2-2-4-2-حد الكشف: Detection Limit

**المحاليل المعيارية: Standard Solutions**

محلول شاهد:هو عبارة عن الماء المقطر .
محاليل معيارية بنسب مئوية متدرجة من تركيز المعياري بالترتيب: (0.5، 1، 2، 5%) أي بتراكيز متدرج: (0.00025، 0,0005، 0.001، 0.0025 ملغ/مل) من DEG مذابة في الماء المقطر.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-5- طريقة: HPTLC - Scanner

### 2-2-5-1-الصحة: Accuracy

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 3 عينات تحوي كل منها 500 ملغ/مل من الغليسرين، وتحوي بالترتيب 50%، 100%، 120% من تركيز معياري DEG (0.5 ملغ/مل)، وذلك كما يلي:

نزن 10 غ من غليسرين معياري في دورق حجمي سعة 20 مل، ونعيد ذلك من أجل دورقين آخرين سعة 20 مل، ونضيف إلى الدوارق الثلاثة السابقة بالترتيب 2.5 ، 5 ، 6 مل من محلول DEG المعياري الأم، ثم نذيبها بالميتانول ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في المحاليل الثلاثة بالترتيب 0.25، 0.5، 0.6 ملغ/مل، وتركيز الغليسرين في كل منها 500 ملغ/مل.
ثم نعيد نفس الخطوات من أجل مادة بروبيلين غليكول بدلاً من مادة الغليسرين بتحضير 3 عينات بتركيز 50%، 100%، 120% من تركيز المعياري.

### 2-2-5-2-التكرارية: Repeatability

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 9 عينات تحوي كل منها 500 ملغ/مل من الغليسرين، وتحوي ثلاثة منها 50% من تركيز معياري DEG (0.5 ملغ/مل)، وتحوي ثلاثة أخرى 100% من تركيز المعياري، وتحوي الثلاثة الباقية 120% من تركيز المعياري، وذلك كما يلي:

نزن 10 غ من غليسرين معياري في دورق حجمي سعة 20 مل، ونعيد ذلك من أجل ثماني دوارق أخرى سعة 20 مل، ثم نضيف إلى كل ثلاثة دوارق أحد الكميات التالية بالترتيب 2.5 ، 5، 6 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالميتانول ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في أول ثلاثة محاليل 0.25 ملغ/مل، وفي ثاني ثلاثة محاليل 0.5 ملغ/مل، وفي ثالث ثلاثة محاليل 0.6 ملغ/مل، وتركيز الغليسرين في كل منها 500 ملغ/مل.
ثم نعيد نفس الخطوات من أجل مادة بروبيلين غليكول بدلاً من الغليسرين بتحضير 9 عينات ثلاثة بتركيز 50%، وثلاثة بتركيز 100%، وثلاثة بتركيز 120% من تركيز المعياري.

### 2-2-5-3-الدقة الوسطى: Intermediate Precision

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير العينات كما في التكرارية، ولكن يقوم ثلاثة محللين بتحضير العينات بحيث يحضر كل منهم ثلاثة عينات من نفس التركيز.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-5-4-النوعية: Specificity

**محلول العينات: Sample Solutions**

يتم تحضير 4 عينات تحوي كل منها 500 ملغ/مل من الغليسرين، وتحوي ثلاثة منها 100% من تركيز معياري DEG (0.5 ملغ/مل)، والعينة الربعة لا تحوي معياري، وذلك كما يلي:

نزن 10 غ من غليسرين معياري في دورق حجمي سعة 20 مل، ونعيد ذلك من أجل ثلاثة دوارق أخرى سعة 20 مل، ثم نضيف إلى ثلاثة دوارق منها 5 مل من محلول DEG المعياري الأم، ونذيبها بالميتانول ونحرك جيداً ونكمل إلى خط العيار.
فيكون تركيز المعياري DEG في الدورق الأخير (عينة شاهدة) يعادل 0 ملغ/مل، وفي الدوارق الثلاثة يعادل 0.5 ملغ/مل أي 100% من تركيز المعياري، وتركيز الغليسرين في جميع الدوارق 500 ملغ/مل.
ثم نعيد نفس الخطوات من أجل مادة بروبيلين غليكول بدلاً من الغليسرين بتحضير عينة شاهدة وثلاث عينات بتركيز 100% من المعياري.

## 2-2-5-5-الخطية والمجال: Linearity & Range

**المحاليل المعيارية: Standard Solutions**

- محلول المعياري بتركيز 50%:

نسحب 2.5 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 20 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.25 ملغ/مل.

- محلول المعياري بتركيز 75%:

نسحب 3.75 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 20 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.375 ملغ/مل.

- محلول المعياري بتركيز 100%:

نسحب 5 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 20 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.5 ملغ/مل.

- محلول المعياري بتركيز 125%:

نسحب 6.25 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 20 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.625 ملغ/مل.

- محلول المعياري بتركيز 150%:

نسحب 7.5 مل من المحلول المعياري الأم إلى دورق حجمي سعة 20 مل، ثم نذيبها بالميتانول ونكمل إلى خط العيار، فيكون تركيز المحلول 0.75 ملغ/مل.

## 2-2-5-6-المتانة: Robustness

يتم تحضير عينة تحوي 500 ملغ/مل من الغليسرين، وتحوي 100% من تركيز معياري DEG (0.5 ملغ/مل)، ثم نعيد ذلك من أجل مادة بروبيلين غليكول بتحضير عينة بتركيز 100% من المعياري، كما تم في تحضير عينة بتركيز 100% في فقرة: 2-1-5-1- الصحة Accuracy.

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-6- طريقة: $I_2$ or $KMnO_4$ - HPTLC

### 2-2-6-1-النوعية: Specificity

يتم التحضير كما في النوعية لطريقة: HPTLC - Scanner من أجل الغليسرين، وذلك لأن تركيز كل من المعياري والعينة متماثل في الطريقتين، ولكن الاختلاف في حجم الحقنة.

### 2-2-6-2-حد الكشف: Detection Limit

**المحاليل المعيارية: Standard Solutions**

محلول شاهد:هو عبارة عن ميتانول .
محاليل معيارية بتراكيز متدرج: (0.1، 0.5، 1، 2، 4، 7، 10، 15) ملغ/مل من DEG في الميتانول.

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# الطرائق Methods

## أولاً: المقايسات الكمية: Quantitative Assays

### 3-1- طريقة: GC – FID – G43

#### 3-1-1. الشروط الاستشرابية : Chromatographic Conditions

- جهاز استشراب غازي: GC
- مزود بمكشاف تأين اللهب :(FID) Flame Ionization Detector
- عمود شعري: G43 Capillary Column (30 m x 0.53 mm).
- برنامج حرارة العمود: column temperature

تعادل 100° حتى زمن الحقن، ثم تزداد بمعدل 7.5° كل دقيقة حتى حرارة 220° ثم يحافظ على حرارة 220° لمدة 4 دقائق.

- حرارة حجرة الحقن: injection port temperature تعادل 220°.
- حرارة المكشاف: detector temperature تعادل 250° .
- الغاز الحامل: carrier gas هو الآزوت.
- معدل التدفق: Flow Rate = 0.8 مل/ د .
- التدفق الكلي: Total Flow = 10.9 مل/دقيقة.
- السرعة الخطية: Linear Velocity = 29.1 سم/ثانية.
- الضغط الفعلي: Actual pressure = 5.6 psi.
- نسبة التدفق المجزأ: split ratio = 1:10 .
- حجم الحقنة: 1 µl

#### 3-1-2. الإجراء: Procedure

- تحديد ملاءمة النظام: System Suitability بتحديد المعالم الدستورية التالية:
  Tailing Factor (معامل التذييل)
  Capacity Factor (معامل السعة)
  Theoretical Plates (الصفائح النظرية)
  Resolution Factor (معامل الميز)

- نحقن (1 µl) من محلول الميز ونحسب قيمتي الميز Resolution بين دي ايتيلين غليكول وغليسرين وبين دي ايتيلين غليكول وبروبيلين غليكول فيجب ألا تقل عن 7.

- نحقن حجم مقداره (1 µl) ست مرات متتالية من المحلول المعياري، ونسجل مساحة القمم ونحسب الانحراف المعياري النسبي RSD، يجب ألا يزيد عن 15%.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

- نحقن حجم مقداره (1 µl) مرتين من محلول العينة ونحسب الانحراف المعياري النسبي RSD لقمة DEG في حال وجودها في العينة ويجب ألا يزيد عن 15%.

- ثم نحسب النسبة المئوية لمادة DEG في العينة والتي يجب ألا تزيد عن 0.1% من وزن العينة وذلك وفقاً لما يلي: (P : نقاوة معياري دي ايتيلين غليكول)

$$100 \times P \times \frac{\text{تركيز DEG في المحلول المعياري (ملغ/مل)}}{\text{تركيز العينة في محلول العينة (ملغ/مل)}} \times \frac{\text{مساحة قمة DEG (العينة)}}{\text{مساحة قمة DEG (المعياري)}}$$

# 3-2- طريقة: HPLC – RID – L21

## 3-2-1. الشروط الاستشرابية : Chromatographic Conditions

- جهاز استشراب سائل عالي الأداء HPLC
- مزود بمكشاف قياس الانكسار Refractometer Detector
- عمود عدد: 2 : Column : L21 (305 mm x 7 mm)، (10 µm).
- حرارة العمود: Column Temperature = 25 º
- حرارة خلية مكشاف قياس الانكسار: Cell Temperature = 30 º
- الطور المتحرك: Mobile Phase : ماء مقطر.
- معدل التدفق: Flow Rate = 0.7 مل/ د .
- حجم الحقنة: 20 µl
- الضغط ضمن العمود: 38 Bar

## 3-2-2. الإجراء: Procedure

- تحديد ملاءمة النظام: System Suitability بتحديد المعالم الدستورية التالية:
  Tailing Factor (معامل التذييل)
  Capacity Factor (معامل السعة)
  Theoretical Plates (الصفائح النظرية)
  Resolution Factor (معامل الميز)

- نحقن حجم مقداره (20 µl) خمس مرات متتالية من المحلول المعياري DEG، ونسجل مساحة القمم ونحسب الانحراف المعياري النسبي RSD يجب ألا يزيد عن 2% .

- نحقن حجم مقداره (20 µl) مرتين من محلول العينة ونحسب الانحراف المعياري النسبي RSD لقمة DEG في حال وجودها في العينة، ويجب ألا يزيد عن 2%.

- ثم نحسب النسبة المئوية لمادة DEG في العينة والتي يجب ألا تزيد عن 0.1% من وزن العينة وذلك وفقاً لما يلي: (P : نقاوة معياري دي ايتيلين غليكول).



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

$$\frac{\text{مساحة قمة DEG (العينة)}}{\text{مساحة قمة DEG (المعياري)}} \times \frac{\text{تركيز DEG في المحلول المعياري (ملغ/مل)}}{\text{تركيز العينة في محلول العينة (ملغ/مل)}} \times P \times 100$$

## 3-3- طريقة: HPLC – RID – C18

### 1-3-3. الشروط الاستشرابية : Chromatographic Conditions

- جهاز استشراب سائل عالي الأداءHPLC
- مزود بمكشاف قياس الانكسار Refractometer Detector
- العمود : Column C18 (25 cm x 4 mm).
- حرارة العمود: Column Temperature = 25 º
- حرارة خلية مكشاف قياس الانكسار: Cell Temperature = 30 º
- الطور المتحرك: Mobile Phase : ماء مقطر.
- معدل التدفق: Flow Rate = 0.5 مل/ د .
- حجم الحقنة: 20 µl
- الضغط ضمن العمود: 85 Bar

### 2-3-3. الإجراء: Procedure

- تحديد ملاءمة النظام: System Suitability بتحديد المعالم الدستورية التالية:
  Tailing Factor (معامل التذييل)
  Capacity Factor (معامل السعة)
  Theoretical Plates (الصفائح النظرية)
  Resolution Factor (معامل الميز)

- نحقن حجم مقداره (20 µl) خمس مرات متتالية من المحلول المعياري DEG، ونسجل مساحة القمم ونحسب الانحراف المعياري النسبي RSD يجب ألا يزيد عن 2% .

- نحقن حجم مقداره (20 µl) مرتين من محلول العينة ونحسب الانحراف المعياري النسبي RSD لقمة DEG في حال وجودها في العينة، ويجب ألا يزيد عن 2%.

- ثم نحسب النسبة المئوية لمادة DEG في العينة والتي يجب ألا تزيد عن 0.1% من وزن العينة وذلك وفقاً لما يلي: (P : نقاوة معياري دي ايتيلين غليكول).

$$\frac{\text{مساحة قمة DEG (العينة)}}{\text{مساحة قمة DEG (المعياري)}} \times \frac{\text{تركيز DEG في المحلول المعياري (ملغ/مل)}}{\text{تركيز العينة في محلول العينة (ملغ/مل)}} \times P \times 100$$



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 3-4-طريقة: HPTLC - Scanner

### 3-4-1. الشروط الاستشرابية : Chromatographic Conditions

- جهاز استشراب الطبقة الرقيقة عالي الأداء: HPTLC
- مزود بقارئ بقع: CAMAG TLC Scanner
- صفائح TLC مفلورة: HPTLC Plate silica gel 60 F 254
- الطور المتحرك: Mobile Phase :
  أسيتون: تولوين: هيدروكسيد الأمونيوم 5 M بنسب 85: 5: 10 بالترتيب.
- أبعاد الصفيحة: Plate size: 10.0 X 10.0 cm.
- التجفيف Drying:: بالهواء.
- الغاز المستخدم في الرذ: spray gas : هو الآزوت.
- نمط تطبيق: Application type: عصابة Band
- طول العصابة: band length: 3 mm
- بداية محور السينات: start X: 15.0 mm
- بداية محور العينات: start Y: 10.0 mm
- المسافة التي يصل لها الطور المتحرك: 90 mm
- حجم الحقنة: 2 µl
- طول الموجة: 325 nm
- اللمبة المستخدمة: D2 & W
- طبيعة القياس: امتصاص Absorption

### 3-4-2. الإجراء: Procedure

- نحقن حجم مقداره (2 µl) خمس مرات متتالية من المحلول المعياري على خمس بقع متتالية على صفيحة TLC، ثم نحقن حجم مقداره (2 µl) مرتين من محلول العينة على بقعتين متتاليتين على نفس الصفيحة.

- ثم يتم ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة وقراءة الاستجابات، وإن قيمة RSD لبقع المعياري يجب ألا تزيد عن 15%، وقيمة RSD لقمة DEG في حال وجودها في العينة يجب ألا تزيد عن 15%.

- ثم نحسب النسبة المئوية لمادة DEG في العينة والتي يجب ألا تزيد عن 0.1% من وزن العينة وذلك وفقاً لما يلي: (P : نقاوة معياري دي ايتيلين غليكول).

$$\frac{\text{مساحة قمة DEG (العينة)}}{\text{مساحة قمة DEG (المعياري)}} \times \frac{\text{تركيز DEG في المحلول المعياري (ملغ/مل)}}{\text{تركيز العينة في محلول العينة (ملغ/مل)}} \times P \times 100$$



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## ***ثانياً: الاختبارات الحدية: Limit Test***

# 3-5- طريقة: HPLC – UV- C8

### 3-5-1. الشروط الاستشرابية : Chromatographic Conditions

- جهاز استشراب سائل عالي الأداء HPLC
- مزود بمكشاف الأشعة المرئية والأشعة فوق البنفسجية: UV/ Vis Detector
- عمود Column : C8 (150 mm x 4.6 mm)، (5 µm).
- حرارة العمود: Column Temperature = 30 º
- طول موجة الامتصاص العظمى: 238 nm
- الطور المتحرك: Mobile Phase :
  ماء مقطر: أسيتونتريل: ميتانول بنسب 35: 35: 30 بالترتيب.
- معدل التدفق: Flow Rate = 1 مل/ د .
- حجم الحقنة: 20 µl
- الضغط ضمن العمود: 75 Bar

### 3-5-2. الإجراء: Procedure

- تحديد ملاءمة النظام: System Suitability بتحديد المعالم الدستورية التالية:
  Tailing Factor (معامل التذييل)
  Capacity Factor (معامل السعة)
  Theoretical Plates (الصفائح النظرية)
  Resolution Factor (معامل الميز)
- نحقن حجم مقداره (20 µl) خمس مرات متتالية من طبقة البنتان للمحلول المعياري DEG، ونسجل مساحة القمم ونحسب الانحراف المعياري النسبي RSD يجب ألا يزيد عن 2%.
- نحقن حجم مقداره (20 µl) مرتين من طبقة البنتان لمحلول العينة ونحسب الانحراف المعياري النسبي RSD لقمة DEG في حال وجودها في العينة، ويجب ألا يزيد عن 2%.
- ثم تقارن مساحة قمة المعياري مع مساحة القمة المقابلة لها في العينة في حال وجود DEG ضمن العينة .

تقبل العينة إذا كانت مساحة قمة DEG في العينة ≤ مساحة قمة المعياري.
ترفض العينة إذا كانت مساحة قمة DEG في العينة > مساحة قمة المعياري.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 3-6- طريقة: HPTLC - $I_2$ or $KMnO_4$

### 3-6-1. الشروط الاستشرابية : Chromatographic Conditions

- جهاز استشراب الطبقة الرقيقة عالي الأداء: HPTLC
- صفائح TLC مفلورة: HPTLC Plate silica gel 60 F 254
- الطور المتحرك: Mobile Phase :

أسيتون: تولوين: هيدروكسيد الأمونيوم M 5 بنسب 85: 5: 10 بالترتيب.

- حجم الصفيحة: Plate size: 10.0 X 10.0 cm.
- التجفيف Drying:: بالهواء.
- الغاز المستخدم في الرذ: spray gas : هو الآزوت.
- نمط تطبيق البقع: Application type: Band
- طول العصابة: band length: 3 mm
- بداية محور السينات: start X: 15.0 mm
- بداية محور العينات: start Y: 10.0 mm
- المسافة التي يصل لها الطور المتحرك: 90 mm
- حجم الحقنة: 1 µl ($KMnO_4$)، 8 µl ($I_2$)

### 3-6-2. الإجراء: Procedure

### 3-6-2-1.طريقة التعريض لليود المتصعد بالحرارة:

- نحقن حجم متساوي (8 µl) لحقنتين من المحلول المعياري على صفيحة TLC، ثم نحقن حجم متساوي (8 µl) من محلول العينة لمرتين على بقعتين متتاليتين.

- ثم ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة، وبعد أن تجف، توضع الصفيحة مع كمية من اليود في حوض مغلق في حمام مائي بحرارة 50°، عندها تتعرض لليود المتصعد بالحرارة ، وتظهر البقع بلون بني على صفيحة صفراء اللون.

- ثم تقارن بقعة المعياري مع البقعة المقابلة لها في العينة في حال وجود DEG ضمن العينة.

تقبل العينة إذا كانت مساحة قمة DEG في العينة ≥ مساحة قمة المعياري.
ترفض العينة إذا كانت مساحة قمة DEG في العينة > مساحة قمة المعياري.

### 3-6-2-2.طريقة الرذ بمحلول برمنغنات البوتاسيوم :

- نحقن حجم متساوي (1 µl) لحقنتين من المحلول المعياري على صفيحة TLC، ثم نحقن حجم متساوي (1 µl) من محلول العينة لمرتين على بقعتين متتاليتين.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

- ثم ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة، وبعد أن تجف، ترذ الصفيحة بمحلول برمنغنات البوتاسيوم، فتتلون بلون بنفسجي، ثم تبدأ البقع بالظهور بلون أصفر، حيث تكون بقعة المعياري هي الأكثر تأخراً.

- ثم تقارن بقعة المعياري مع البقعة المقابلة لها في العينة في حال وجود DEG ضمن العينة.

تقبل العينة إذا كانت مساحة قمة DEG في العينة $\leq$ مساحة قمة المعياري.
ترفض العينة إذا كانت مساحة قمة DEG في العينة $>$ مساحة قمة المعياري.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# النتائج

# Results

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# اختيار الطرائق التحليلية والدراسة الكيفية

## 1-1- طريقة: GC – FID – G43

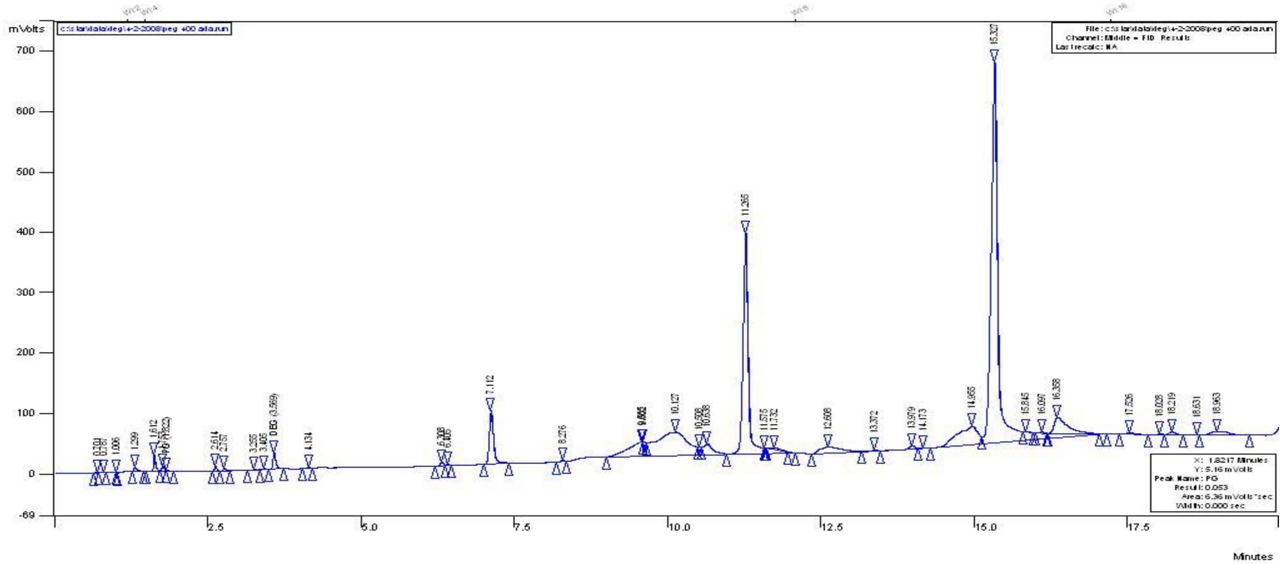
### 1-1-1- اختيار طريقة: GC - FID

بداية تم العمل بنفس الشروط المحددة دستورياً لكشف مادة DEG في أفرودة الغليسرين على جميع المواد المدروسة (13,12,35)، لكن الفصل بين قمتي دي ايتيلين غليكول والغليسرين لم يكن كافياً، فقيمة الميز Resolution بينهما كانت حوالي 6.3 عند اعتماد سرعة خطية تعادل 38 سم/ثانية، كما حدث تداخل كبير بين قمتي ايتيلين غليكول وبروبيلين غليكول، لهذا تم إنقاص السرعة الخطية والتدفق تدريجياً حتى الحصول على فصل جيد بين القمم، فتم تثبيت قيمة التدفق على 0.8 مل/دقيقة، وهذا أعطى سرعة خطية تعادل 29 سم/ثانية تقريباً.
أما بالنسبة لحجم الحقنة فقد تم اعتماد حجم يساوي 1 µl لكل من المعياري (0.05 ملغ/مل) والعينة (50 ملغ/مل) فأصبحت نتائج التكرارية أفضل وقيمة RSD لست حقن متتالية من محلول المعياري حوالي 4%. وقد تم اعتماد هذه الطريقة (طريقة: GC – FID – G43).

### 2-1-1- الدراسة الكيفية لطريقة: GC – FID – G43

لتحديد أزمنة الاحتباس وجودة الفصل تم حقن 1 µl من محلول شاهد من المحل المستخدم لحل لعينة وهو الماء المقطر، ثم حقن 1 µl من محاليل معيارية تحوي بالترتيب: دي ايتيلين غليكول، ايتيلين غليكول، بروبيلين غليكول، غليسرين، بولي ايتيلين غليكول 400، بتركيز 0.5 ملغ/مل لكل منها، وتسجيل زمن الاحتباس لكل مادة.

وإن مادة بولي ايتيلين غليكول 400 أعطت عدة قمم عند حقنها وهذا يعود لطبيعتها، وإن أحد هذه القمم له نفس زمن الاحتباس لمادة دي ايتيلين غليكول وبالتالي فلا يمكن كشف مادة DEG في عينة بولي ايتيلين غليكول 400 بهذه الطريقة، ويبين الشكل (1-1-2-a) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PEG400.

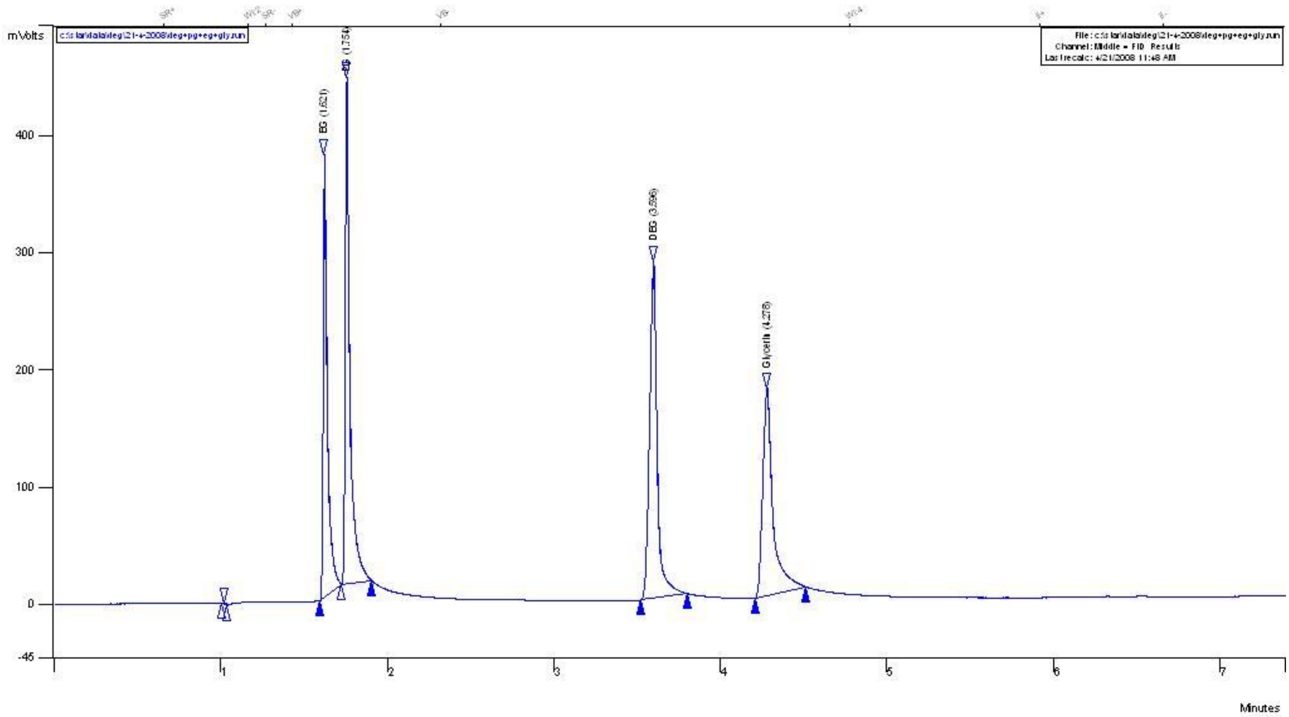



**الشكل (1-1-2-a) المخطط الاستشرابي chromatogram لمحلول عينة PEG400.**



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ثم تم حقن 1 μl من محلول يحوي دي ايتيلين غليكول & ايتيلين غليكول & بروبيلين غليكول & غليسرين بتركيز 0.5 ملغ/مل لكل منها، ويبين الشكل (b-2-1-1) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، كما يبين الجدول (a-2-1-1) أهم المعايير الدستورية.



**الشكل (b-2-1-1) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي Glycerin & PG & EG & DEG**

**الجدول (a-2-1-1) أهم المعايير الدستورية للمخطط (b-2-1-1)**

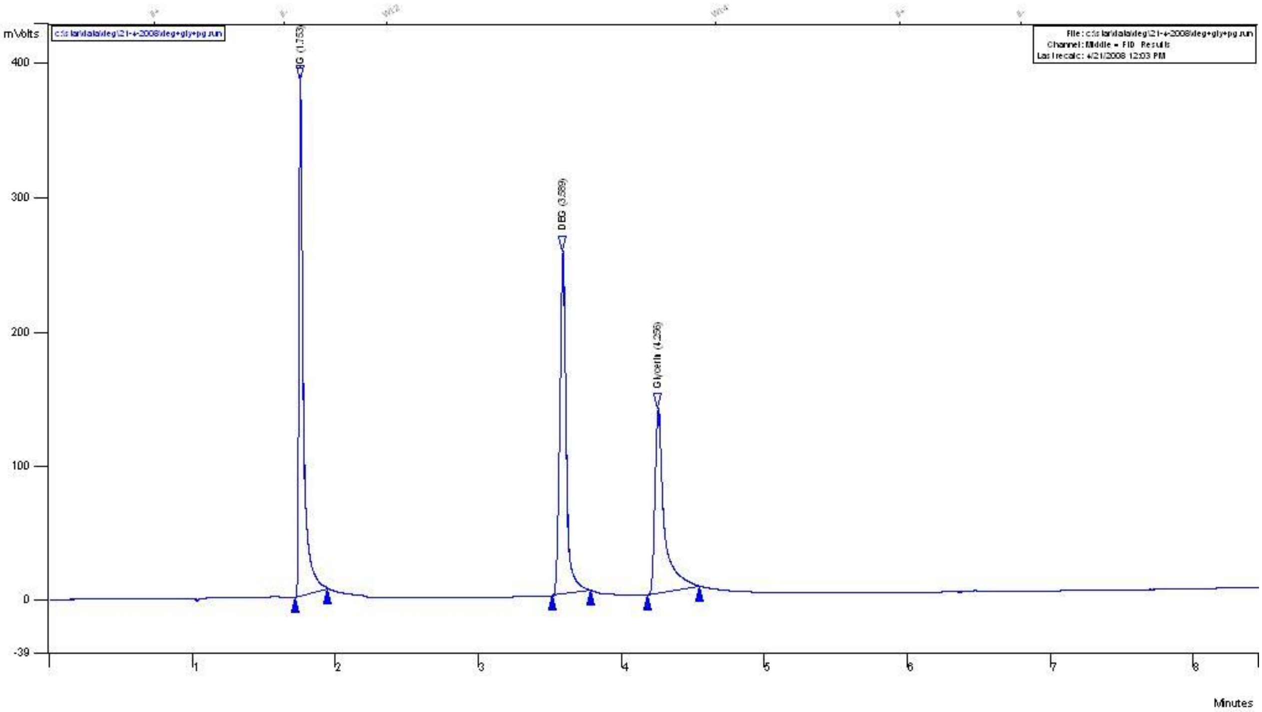
| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 31009 | 1621 | 1.36 | - | 1.621 | **EG** |
| 31305 | 38.13 | 1.25 | 3.27 | 1.754 | **PG** |
| 35377 | 138.3 | 1.33 | 31.71 | 3.596 | **DEG** |
| 33517 | 54.85 | 1.88 | 8.02 | 4.278 | **Glycerin** |

بالنسبة لمادة ايتيلين غليكول فقد تم تحديدها كيفياً للإفادة من كشفها في الحالات التي يحتمل وجودها في العينة.وفي حال تم طلب تحديد كمية ايتيلين غليكول في عينة تحوي بروبيلين غليكول أيضاً، فلابد من إنقاص التدفق أكثر لتحسين فصل قمة ايتيلين غليكول عن قمة بروبيلين غليكول، وبالتالي زيادة قيمة الميز Resolution بين كلا القمتين.

ثم تم حقن 1 μl من محلول يحوي دي ايتيلين غليكول & بروبيلين غليكول & غليسرين بتركيز 0.5 ملغ/مل لكل منها، وهو محلول الميز Resolution Solution، ويبين الشكل (c-2-1-1) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، كما يبين الجدول (b-2-1-1) أهم المعايير الدستورية.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (c-2-1-1) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي Glycerin & PG & DEG**

**الجدول (b-2-1-1) أهم المعايير الدستورية للمخطط (c-2-1-1)**

| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 27239 | 37.29 | 1.5 | - | 1.753 | **PG** |
| 35239 | 179.5 | 1.25 | 30.86 | 3.589 | **DEG** |
| 33173 | 76 | 1.9 | 7.85 | 4.256 | **Glycerin** |

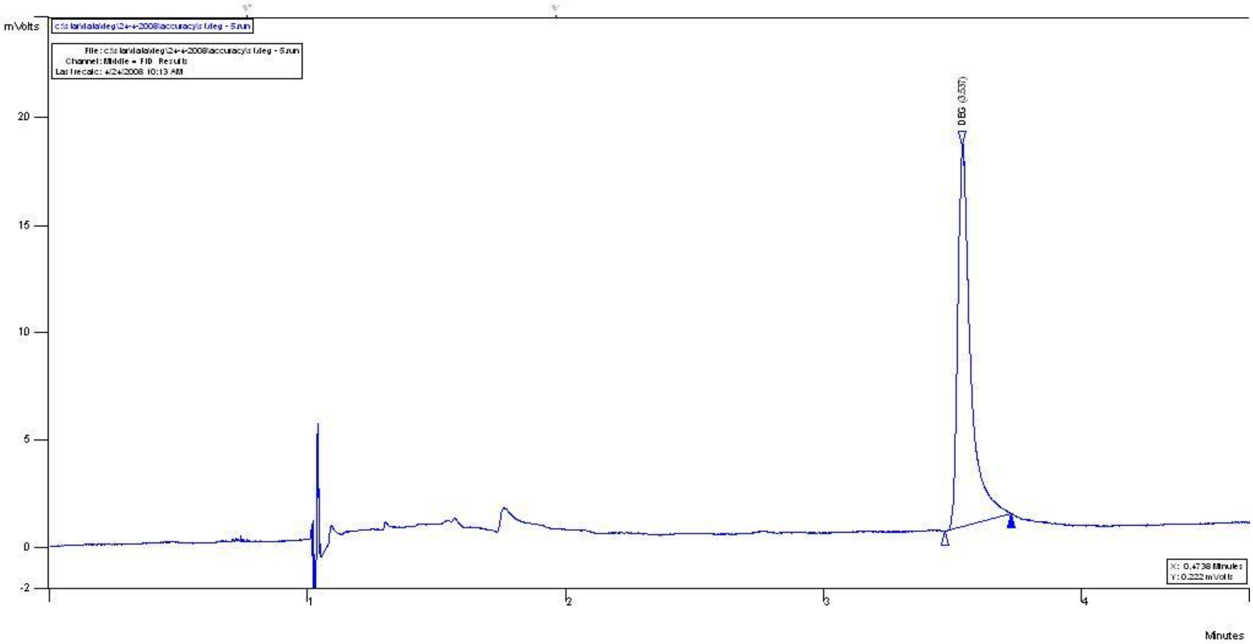
## 1-1-3- نتائج ملاءمة النظام: System Suitability

يتم حقن محلول الميز Resolution Solution، وتكون النتائج كما ذكر في الشكل (c-2-1-1) والجدول (b-2-1-1).

ثم حقن (1 µl) ست مرات متتالية من المحلول المعياري (0.05 ملغ/مل)، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD، فكان أقل من 15%، ويبين الشكل (a-3-1-1) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري Standard، ويبين الجدول (3-1-1) أهم المعايير الدستورية.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (1-1-3-a) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري**

**الجدول (1-1-3) أهم المعايير الدستورية للمخطط (1-1-3-a)**

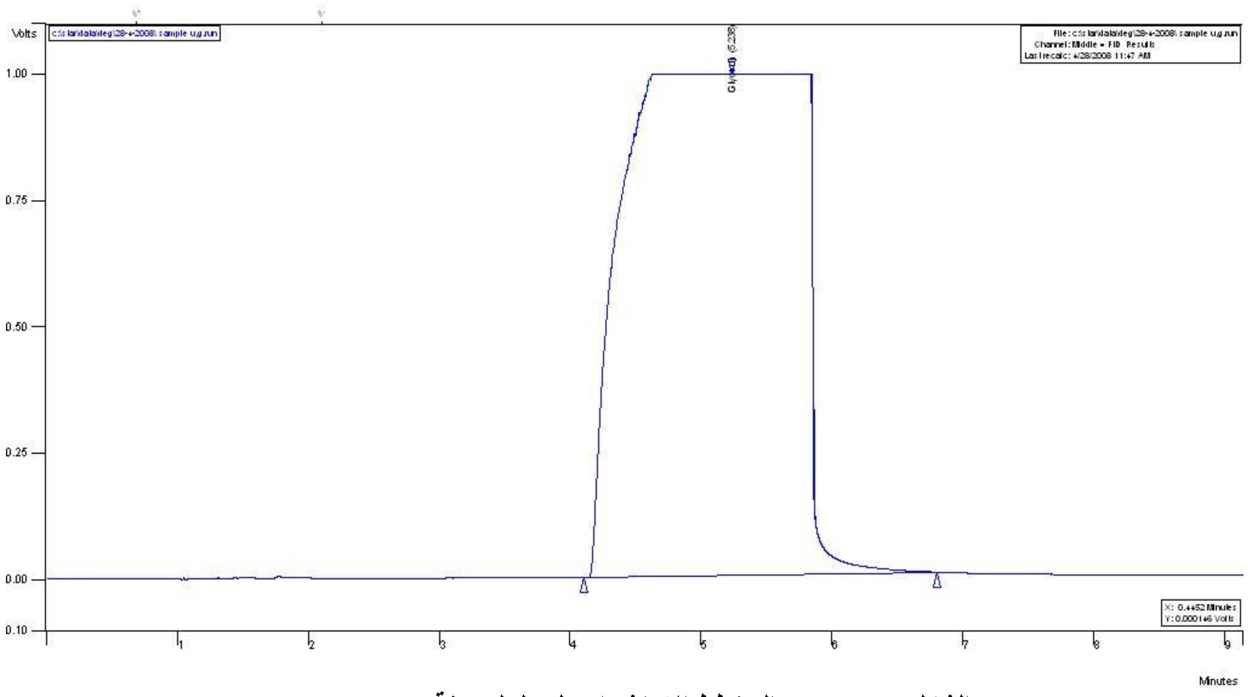
| **Standard. NO** | **Area** | **Retention time** | **Tailing Factor** | **Capacity Factor** | **Theoretical Plates** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Std - 1 | 53605 | 3.532 | 1.28 | 92.94 | 31734.9 | | |
| Std - 2 | 54061 | 3.534 | 1.25 | 98.2 | 31770.8 | | |
| Std - 3 | 59163 | 3.539 | 1.30 | 114.2 | 34264.6 | | |
| Std - 4 | 57508 | 3.536 | 1.32 | 104 | 34206.5 | **Average** | **56656.8** |
| Std - 5 | 59151 | 3.543 | 1.27 | 136.3 | 31932.9 | **SD** | **2421.56** |
| Std - 6 | 56453 | 3.535 | 1.23 | 121.9 | 34187.2 | **RSD** | **4.27** |

ثم حقن (1 µl) من محلول العينة (غليسرين أو بروبيلين غليكول) مرتين وحساب استجابة قمة DEG عند وجودها وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD، فكان أقل من 15%.

ويبين الشكل (1-1-3-b) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة غليسرين معياري بتركيز 50 ملغ/مل.

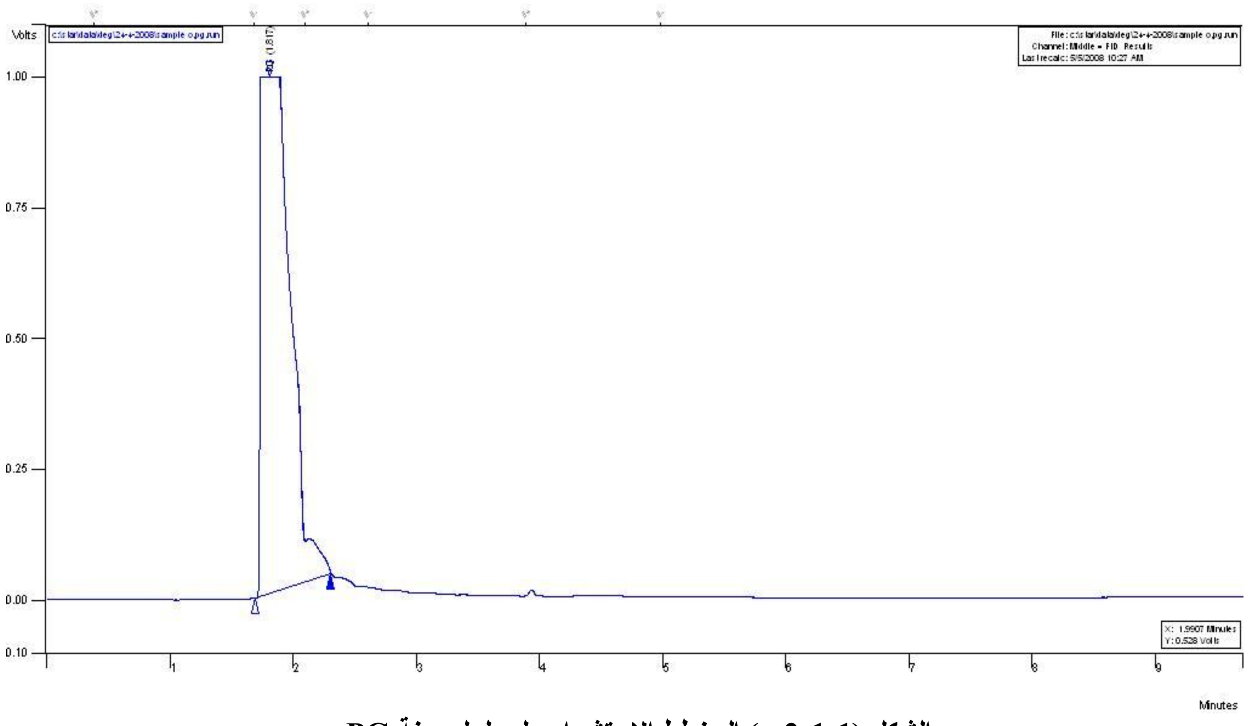


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (b-3-1-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة Glycerin**

ويبين الشكل (c-3-1-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بروبيلين غليكول معياري بتركيز 50 ملغ/مل.

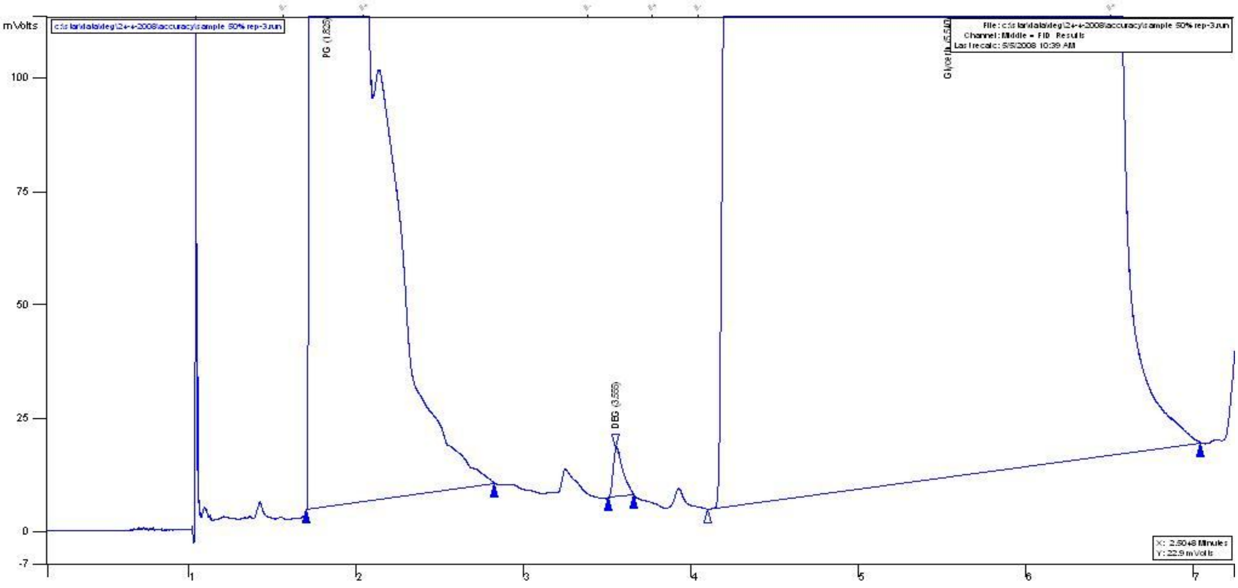



**الشكل (c-2-1-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PG**



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ويبين الشكل (d-3-1-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PG & Glycerin تحوي 100% من تركيز DEG المعياري (0.05 ملغ/مل).



**الشكل (d-3-1-1) المخطط الاستشرابي لعينة PG & Glycerin تحوي 100% من تركيز DEG المعياري**

## 1-2- طريقة: HPLC – RID – L21

### 1-2-1- اختيار طريقة: HPLC – RID – L21

بداية تم تطبيق طريقة كشف DEG في سواغ دي ايتيلين غليكول ستيارات المذكورة في دساتير الأدوية [12,13,35] على المواد المدروسة وذلك باستخدام عمودي L21، وطور متحرك يتألف من تتراهيدروفوران، ومعدل تدفق يساوي 1مل/دقيقة، وحرارة عمود تعادل 65°، وتم حل العينات جميعاً في تتراهيدروفوران بتركيز يعادل 1 ملغ/مل من كل مادة ( DEG و PG وغليسرين وEG) .

فظهرت قمة سلبية كبيرة، تبين أنها تعود إلى جميع المواد المستخدمة في الدراسة مع قمة المحل وهو تتراهيدروفوران، لهذا تم عكس القطبية في مكشاف قياس الانكسار فأصبحت القمة إيجابية.

ثم تم إجراء عدة تجارب بتغيير تركيب الطور المتحرك لفصل القمم السابقة عن بعضها وعن قمة المحل، من هذه الأطوار:

- تتراهيدروفوران:أسيتونتريل بنسب مختلفة فلم يحدث أي تحسن، وحدث عدم استقرار لخلية المكشاف.
- محلول ممدد لحمض الكبريت 0.002 N ، ومعدل تدفق يعادل 1 مل/دقيقة، وحرارة عمود 65°، وحل العينات جميعاً في الماء المقطر بتركيز يعادل 1 ملغ/مل من كل مادة ( DEG و PG وغليسرين و EG و PEG 400). فظهرت القمم هنا مفصولة ما عدا EG وغليسرين ظهرا معاً، و Resolution بين كل من DEG وPG أقل من 1.
- محلول ممدد لحمض الفوسفور 0.065% بنفس الشروط السابقة في حمض الكبريت 0.002 N فكانت النتائج متماثلة تقريباً.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

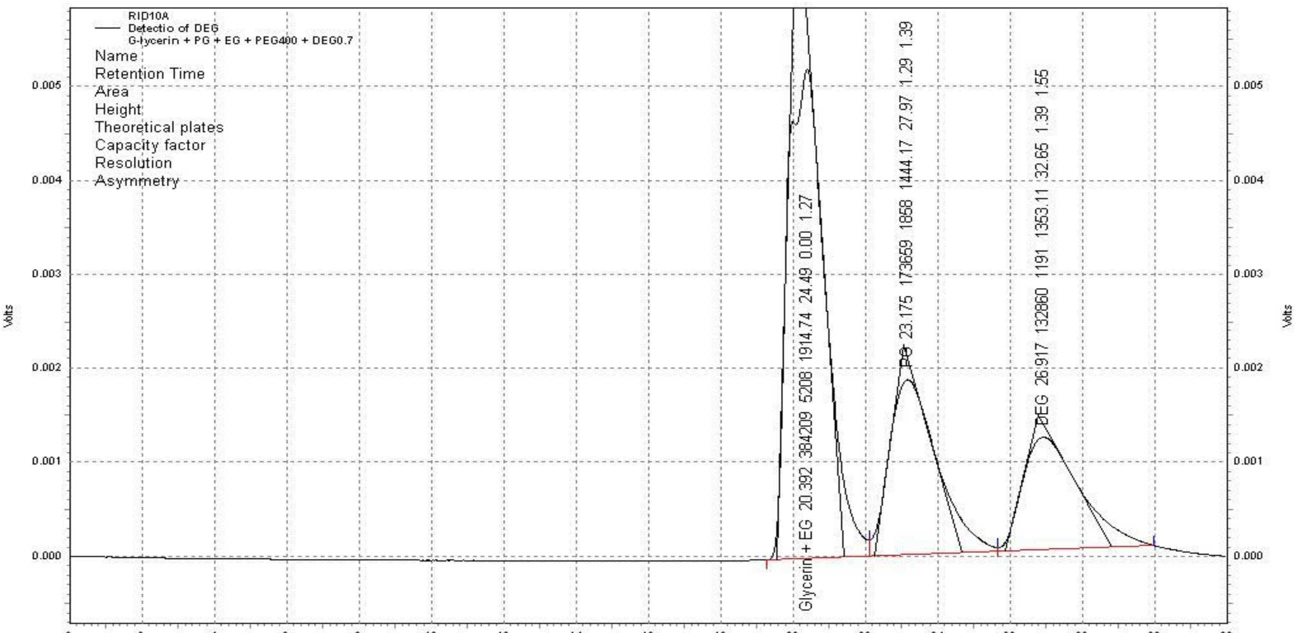
- زيادة نسبة الحمض أي استخدام محلول حمض كبريت 0.01 N، فلم يتحسن الفصل.
- ماء مقطر فقط، فأصبحت نتائج الفصل أفضل.
- ماء مقطر فقط مع خفض حرارة العمود من 65° إلى 25°، فأصبحت نتائج الفصل أفضل بكثير، ثم تم إنقاص معدل التدفق من 1 مل/دقيقة إلى 0.7 مل/دقيقة، فكانت أفضل نتائج للفصل مع زمن احتباس مقبول حوالي 26 دقيقة لمادة DEG، وأعلى قيمة للميز Resolution بين DEG و PG تعادل 1.4، وقد تم اعتماد هذه الطريقة (طريقة: HPLC – RID – L21).

أما بالنسبة لتركيز المعياري والعينة فقد تم إجراء عدة محاولات وبتركيز مختلف بحيث يكون تركيز العينة أكبر بألف مرة من تركيز المعياري، وتم اعتماد التركيز 0.2 ملغ/مل للمعياري، والتركيز 200 ملغ/مل للعينة.
وذلك لأن هذا التركيز يعطي قمة جيدة لمادة DEG في المعياري، وبنفس الوقت يعطي قمم كبيرة إلى حد مقبول لمادتي بروبيلين غليكول وغليسرين في العينة، مع السماح بظهور واضح لقمة DEG في حال وجودها في العينة بتركيز يماثل تركيز المعياري، وهو يمثل المواصفة المسموح بها دستورياً لهذه المادة، وبحد كشف جيد لها ضمن العينة، أصغر بحوالي مئة ضعف من تركيز المعياري.

## 2-2-1- الدراسة الكيفية لطريقة: HPLC – RID – L21

لتحديد أزمنة الاحتباس وجودة الفصل تم حقن 20 μl من محلول شاهد من المحل المستخدم لحل لعينة وهو الماء المقطر، ثم حقن 20 μL من محاليل معيارية تحوي بالترتيب: دي ايتيلين غليكول، ايتيلين غليكول، بروبيلين غليكول، غليسرين، بولي ايتيلين غليكول 400، بتركيز 1 ملغ/مل لكل محلول منها، وتسجيل زمن الاحتباس لكل مادة منها.

ثم تم حقن 20 μl من محلول يحوي دي ايتيلين غليكول & ايتيلين غليكول & بروبيلين غليكول & غليسرين & PEG400 بتركيز 1 ملغ/مل لكل منها، وحساب قيمة الميز بين القمم، ويبين الشكل (1-2-2-a) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، كما يبين الجدول (1-2-2-a) أهم المعايير الدستورية.




الشكل (1-2-2-a) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي PEG400 &Glycerin & PG & EG & DEG



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

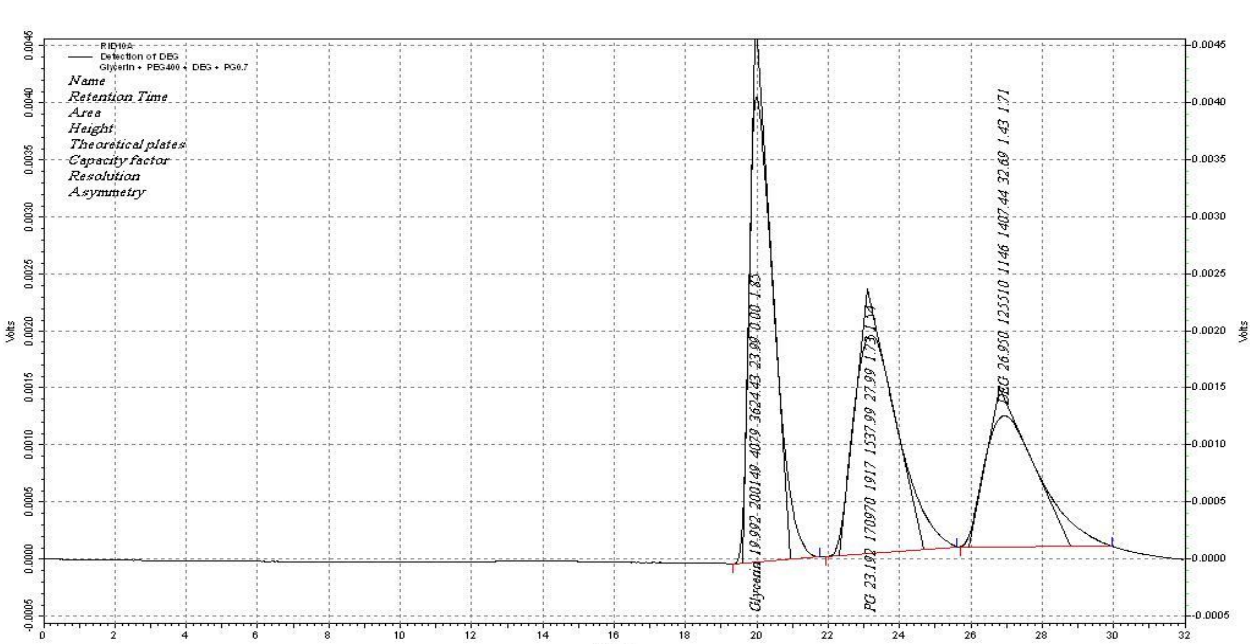
**الجدول (a-2-2-1) أهم المعايير الدستورية للمخطط (a-2-2-1)**

| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 3180.7 | 38.24 | 0.62 | - | 20.00 | **Glycerin** |
| 6711.5 | 24.49 | 2.13 | 0.54 | 20.39 | **EG** |
| 1444.17 | 27.97 | 1.39 | 1.29 | 23.175 | **PG** |
| 1353.11 | 32.65 | 1.55 | 1.39 | 26.917 | **DEG** |

بالنسبة لمادة بولي ايتيلين غليكول 400 فلم يظهر لها قمة عند حقنها، وإن وجودها لا يؤثر على ظهور قمم المواد الأخرى، والتالي فيمكن كشف مادة DEG في عينة بولي ايتيلين غليكول 400.

وبالنسبة لمادة ايتيلين غليكول فقد تم تحديدها كيفياً للإفادة من كشفها في الحالات التي يحتمل وجودها في العينة، أما في عينة غليسرين أو بروبيلين غليكول، فإنه لا يمكن تحديد ايتيلين غليكول فيهما وذلك بسبب التداخل الكبير، والذي يصعب تلافيه مهما تم إنقاص التدفق.

ثم تم حقن 20 µl من محلول يحوي دي ايتيلين غليكول & بروبيلين غليكول & غليسرين & بولي ايتيلين غليكول 400 بتركيز 1 ملغ/مل لكل منها، وحساب قيمة الميز بين القمم، ويبين الشكل (b-2-2-1) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، كما يبين الجدول (b-2-2-1) أهم المعايير الدستورية.




**الشكل (b-2-2-1) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي PEG400 &Glycerin & PG & DEG**

**الجدول (b-2-2-1) أهم المعايير الدستورية للمخطط (b-2-2-1)**

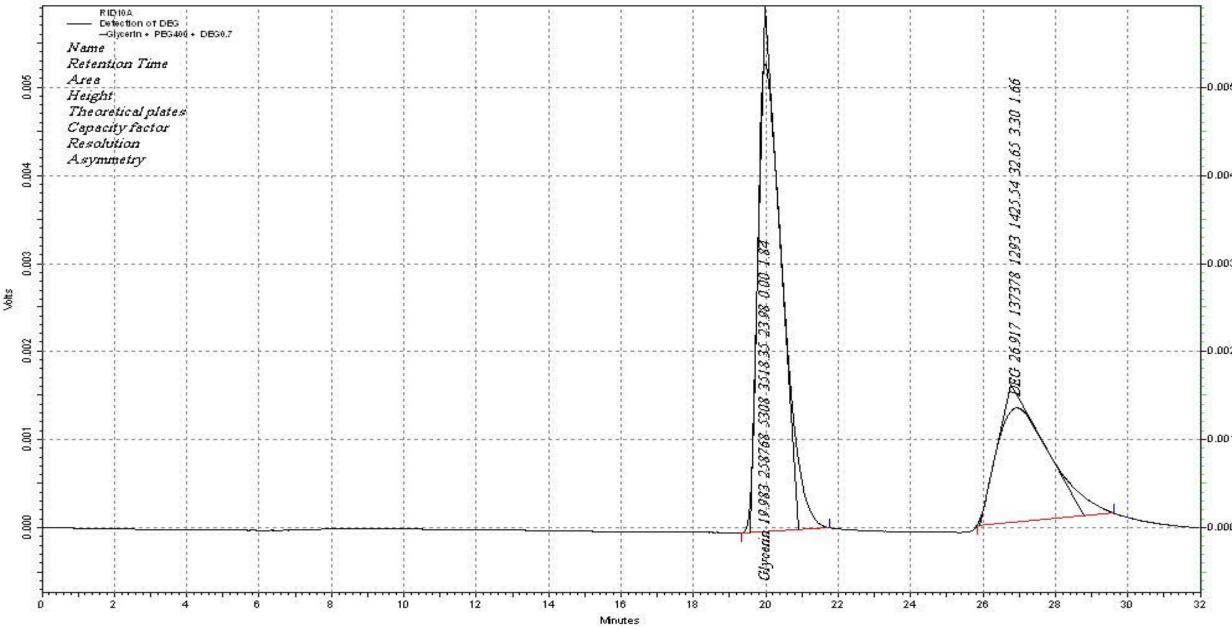
| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 3624.43 | 23.99 | 1.83 | - | 19.99 | **Glycerin** |
| 1537.99 | 27.99 | 1.54 | 1.73 | 23.19 | **PG** |
| 1407.44 | 32.69 | 1.71 | 1.43 | 26.95 | **DEG** |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

وقد تبين أنه عند حقن عينة بروبيلين غليكول بتركيز 200 ملغ/مل فإن تحديد كمية مادة دي ايتيلين غليكول في حالة وجودها ضمن عينة بروبيلين غليكول (كمادة أولية) غير ممكن، وذلك بسبب عدم وجود فصل كافي بين قمة بروبيلين غليكول الكبيرة عن قمة دي ايتيلين غليكول الأصغر بألف مرة تقريباً، ولم يتحسن الفصل عن السابق رغم محاولة إنقاص التدفق، لهذا فلا يمكن اعتماد هذه الطريقة في كشف مادة دي ايتيلين غليكول في عينة بروبيلين غليكول.

ثم تم حقن 20 µl من محلول يحوي دي ايتيلين غليكول & غليسرين & PEG400 بتركيز 1 ملغ/مل، وحساب قيمة الميز بين القمم، ويبين الشكل (c-2-2-1) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، كما يبين الجدول (c-2-2-1) أهم المعايير الدستورية.




**الشكل (c-2-2-1) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي PEG400 &Glycerin & DEG**

**الجدول (c-2-2-1) أهم المعايير الدستورية للمخطط (c-2-2-1)**

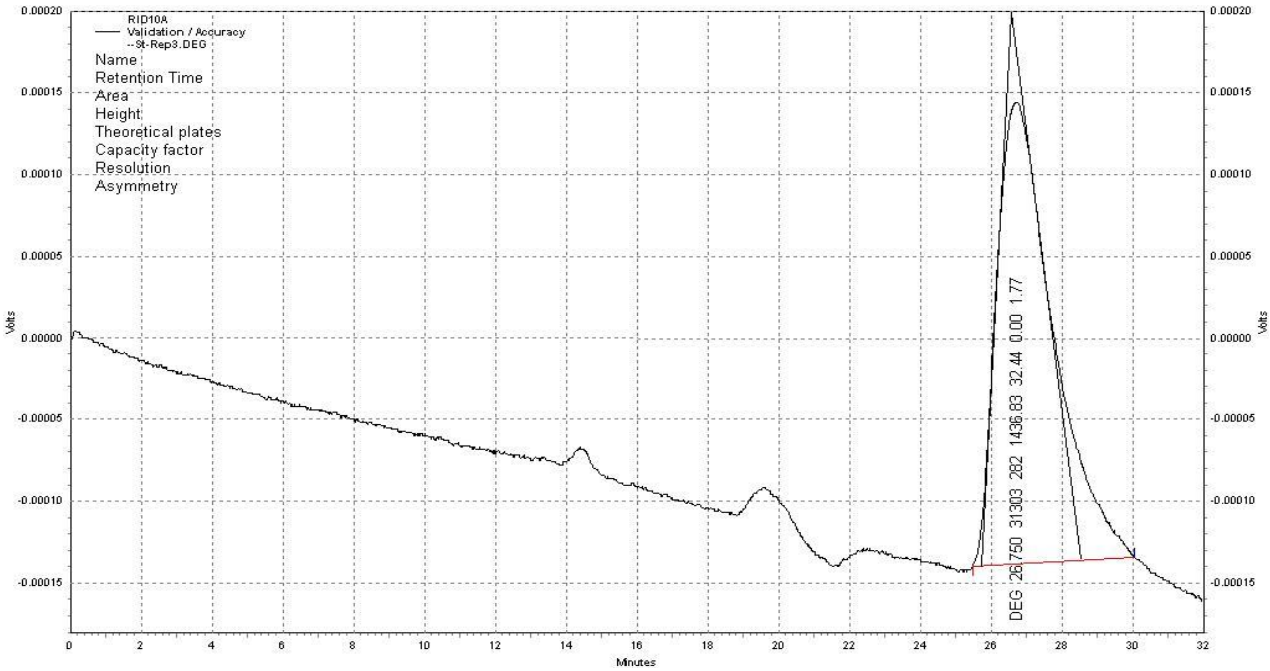
| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 3518.35 | 23.98 | 1.84 | - | 19.99 | **Glycerin** |
| 1425.54 | 32.65 | 1.66 | 3.3 | 26.91 | **DEG** |

## 1-2-3- نتائج ملاءمة النظام: System Suitability

تم حقن 20 µl لخمس مرات متتالية من المحلول المعياري (0.2 ملغ/مل)، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD، فكان أقل من 2%، ويبين الشكل (a-3-2-1) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري Standard، ويبين الجدول (3-2-1) أهم المعايير الدستورية.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (1-2-3-a) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري**

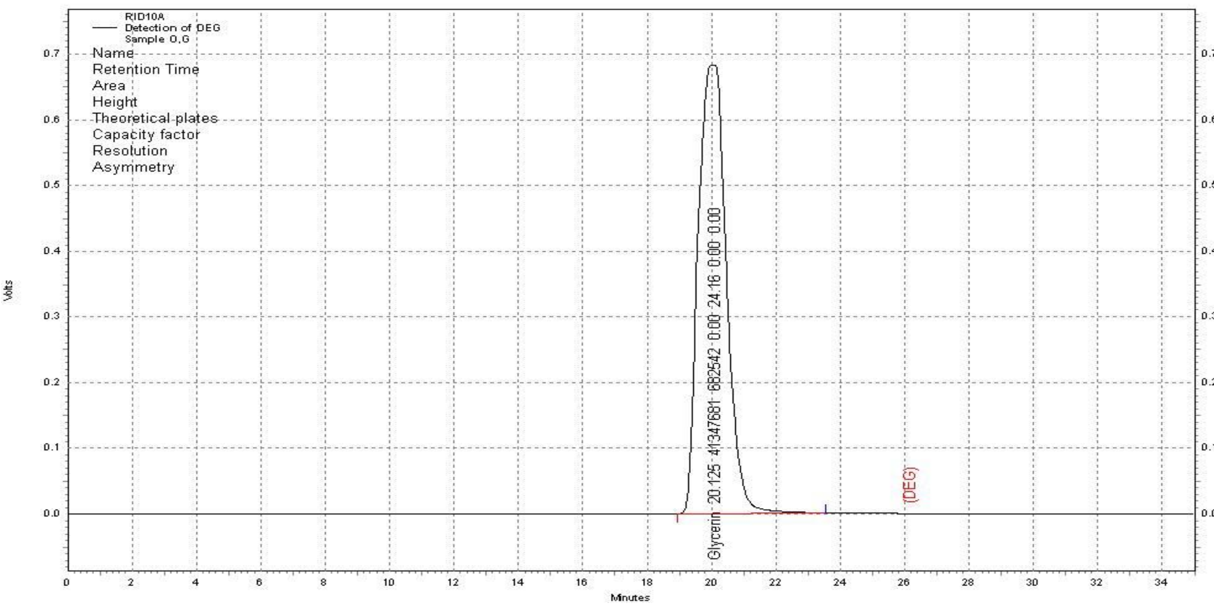
**الجدول (1-2-3) أهم المعايير الدستورية للمخطط (1-2-3-a)**

| Standard. NO | Area | Retention time | Tailing Factor | Capacity Factor | Theoretical Plates | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Std - 1 | 26596 | 26.617 | 1.43 | 32.27 | 1505.71 | | |
| Std - 2 | 26256 | 26.575 | 1.31 | 32.22 | 1491.9 | | |
| Std - 3 | 26295 | 26.75 | 1.27 | 32.44 | 1478.53 | **Average** | **26340.6** |
| Std - 4 | 26518 | 26.642 | 1.37 | 32.3 | 1415.73 | **SD** | **222.2** |
| Std - 5 | 26038 | 26.70 | 1.36 | 32.38 | 1481.88 | **RSD** | **0.84** |

ثم تم حقن (20 µl) من محلول العينة (غليسرين أو بولي ايتيلين غليكول 400) مرتين وحساب استجابة قمة DEG في حال وجودها، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD، فكان أقل من 2%.

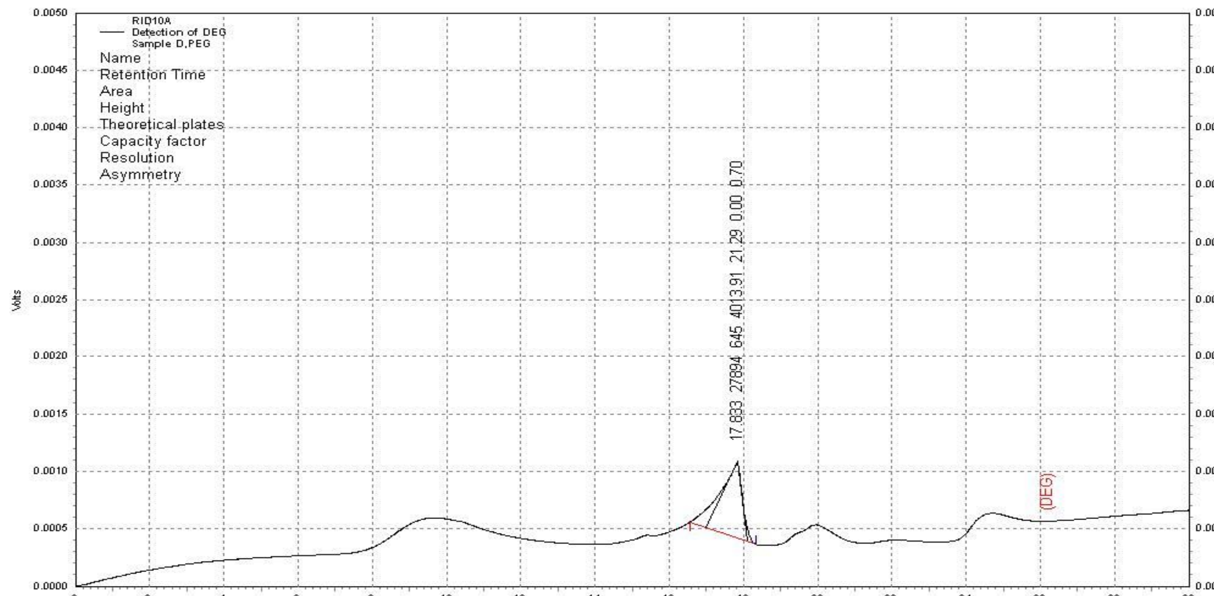
ويبين الشكل (1-2-3-b) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة غليسرين معياري بتركيز 200 ملغ/مل.

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (1-2-3-b) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة Glycerin**

ويبين الشكل (1-2-3-c) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بولي ايتيلين غليكول 400 معياري بتركيز 200 ملغ/مل، حيث لم تظهر أي قمة واضحة لهذه المادة.

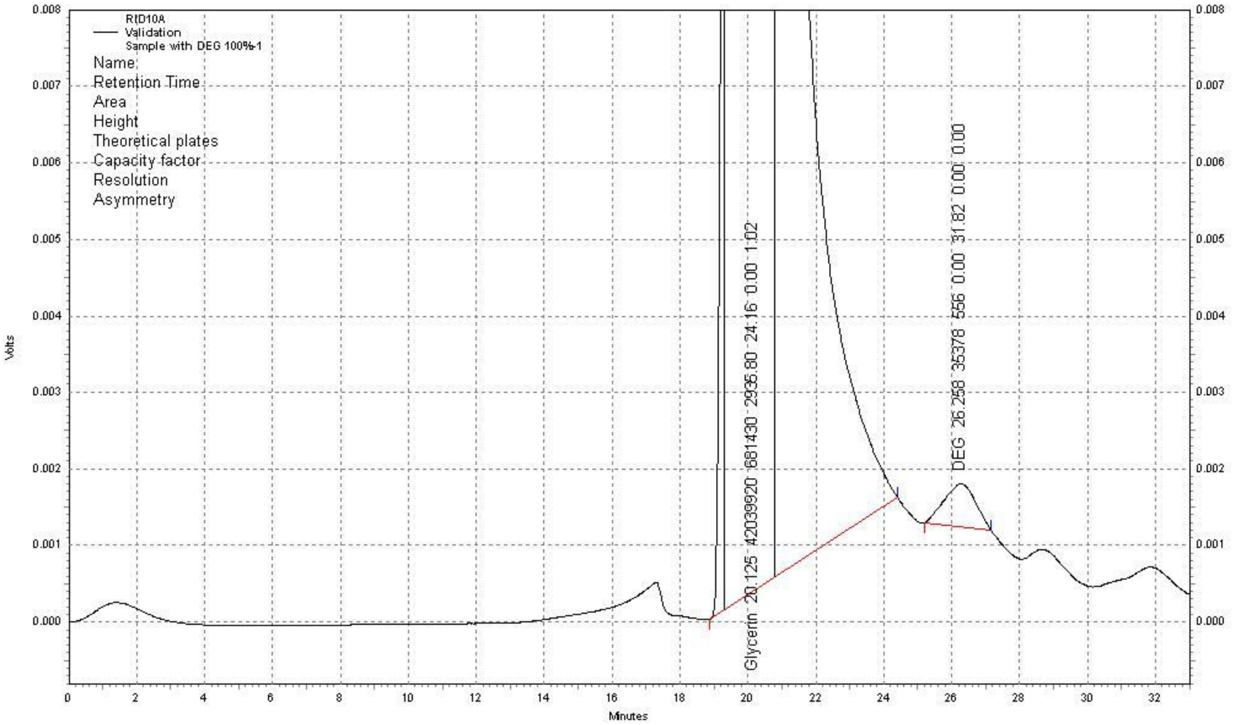



**الشكل (1-2-3-c) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PEG 400**

ويبين الشكل (1-2-3-d) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PEG 400 & Glycerin تحوي 100% من تركيز DEG المعياري (0.2 ملغ/مل).



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (d-3-2-1) المخطط الاستشرابي لعينة PEG 400 & Glycerin تحوي 100% من تركيز DEG المعياري**

# 1-3- طريقة: HPLC – RID – C18

## 1-3-1- اختيار طريقة: HPLC – RID – C18

تم تطوير طريقة: HPLC – RID – L21 بهدف الوصول إلى طريقة تحقق فصل جيد بين قمتي مادتي DEG و PG . حيث ثم تم إجراء عدة تجارب منها:

- استخدام الميتانول والأسيتونتريل في الطور المتحرك بنسب قليلة مختلفة، فكانت النتائج أسوأ.
- تغيير العمود المستخدم من عمودي L21 إلى عمود L25 (30 سم X 8 مم) وباستخدام شروط الطريقة نفسها، فظهرت القمم معاً في زمن 12 دقيقة.
- تغيير العمود المستخدم من عمودي L21 إلى عمود C18 (25 سم X 4 مم)، واستخدام طور متحرك يتألف من ميتانول: ماء مقطر، بنسبة 10: 90 بالترتيب، ومعدل تدفق 0.5 مل/دقيقة، فظهرت قمة سلبية كبيرة عند 6 دقائق ثم قمة DEG عند 8 دقائق، وقمة كل من PG وغليسرين و EG بينهما، أي أن الفصل كان لم يكن جيد، وتبين أن وجود الميتانول بنسبة أعلى من السابق يسبب عدم استقرار الخلية في المكشاف.
- ثم تم تعديل الطور المتحرك إلى ماء مقطر فقط، فاختفت القمة السلبية وتحسن الفصل كثيراً لتصبح قيمة Resolution بين قمتي DEG و PG تزيد عن 6، وتحسن شكل القمم لتصبح حادة أكثر من الطريقة السابقة، وقد تم اعتماد هذه الطريقة (طريقة: HPLC – RID – C18).

وقد تم اعتماد تركيز 0.2 ملغ/مل للمحلول المعياري، والتركيز 200 ملغ/مل لمحلول العينة كما في طريقة: HPLC – RID – L21.

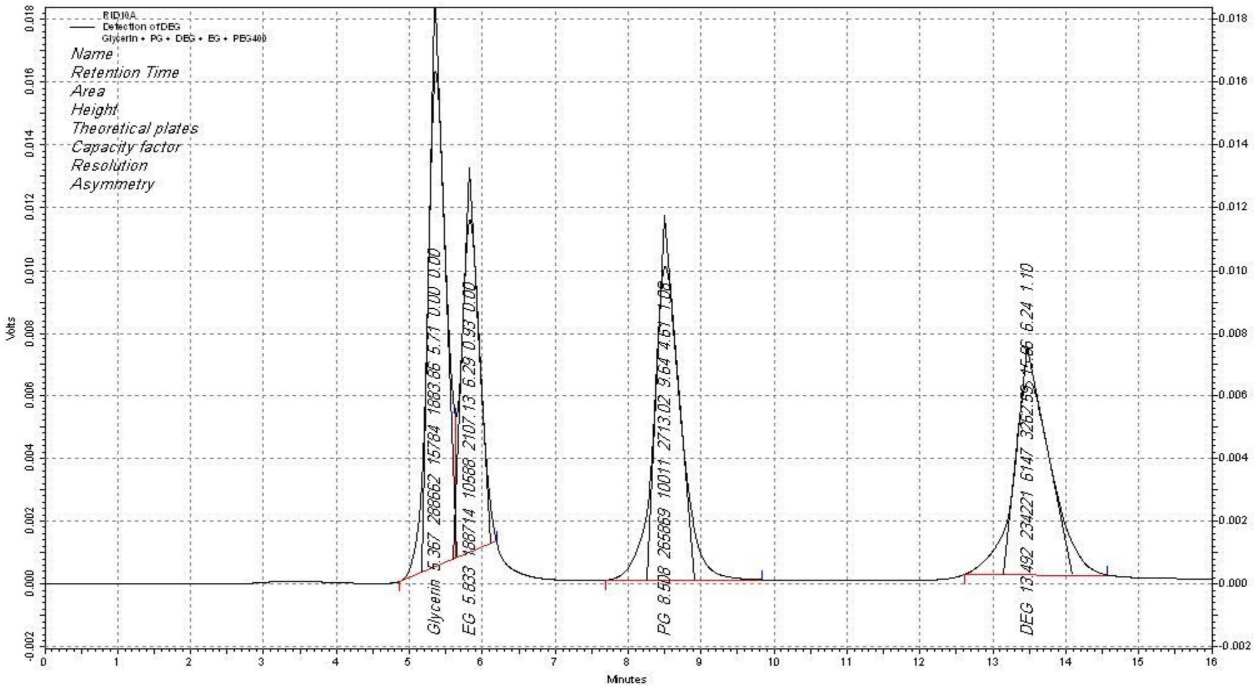


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 1-3-2- الدراسة الكيفية لطريقة: HPLC – RID – C18

لتحديد أزمنة الاحتباس وجودة الفصل تم حقن 20 µl1 من محلول شاهد من المحل المستخدم لحل لعينة وهو الماء المقطر، ثم حقن 20 µl1 من محاليل معيارية تحوي بالترتيب: دي ايتيلين غليكول، ايتيلين غليكول، بروبيلين غليكول، غليسرين، بولي ايتيلين غليكول 400، بتركيز 1 ملغ/مل لكل محلول منها، وتسجيل زمن الاحتباس لكل مادة.

ثم حقن 20 µl1 من محلول يحوي دي ايتيلين غليكول & ايتيلين غليكول & بروبيلين غليكول & غليسرين & PEG400 بتركيز 1 ملغ/مل لكل منها، وحساب قيمة الميز بين القمم، كما يبين الشكل (1-3-2-a) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، ويبين الجدول (1-3-2-a) أهم المعايير الدستورية.




**الشكل (1-3-2-a) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي PEG400 & Glycerin & PG & EG & DEG**

**الجدول (1-3-2-a) أهم المعايير الدستورية للمخطط (1-3-2-a)**

| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 1883.86 | 5.71 | 1.99 | - | 5.367 | **Glycerin** |
| 2107.13 | 6.29 | 0.85 | 0.93 | 5.833 | **EG** |
| 2713.02 | 9.64 | 1.08 | 4.61 | 8.508 | **PG** |
| 3262.59 | 15.86 | 1.10 | 6.24 | 13.492 | **DEG** |

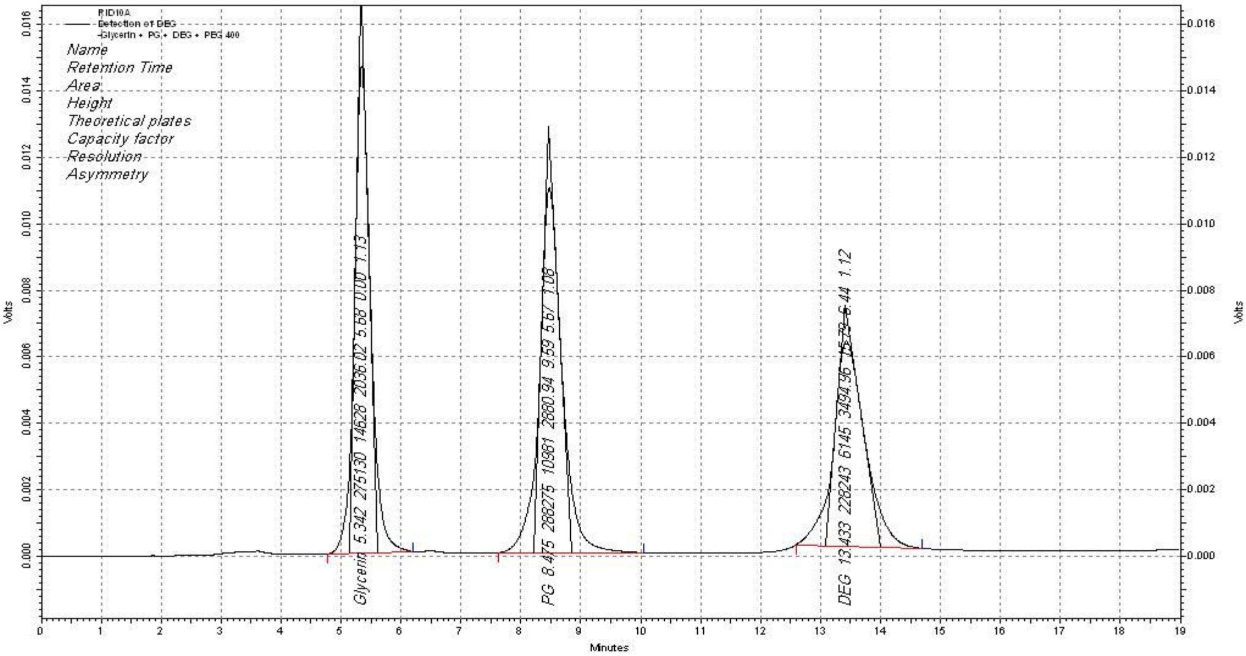
وإن مادة بولي ايتيلين غليكول 400 لم يظهر لها قمة عند حقنها، وإن وجودها لا يؤثر على ظهور قمم المواد الأخرى، والتالي فيمكن كشف مادة DEG في عينة بولي ايتيلين غليكول 400.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

أما بالنسبة لمادة ايتيلين غليكول فقد تم تحديدها كيفياً للإفادة من كشفها في الحالات التي يحتمل وجودها في العينة، ولكن في عينة غليسرين يكون من الصعب تحديد كمية ايتيلين غليكول فيها وذلك بسبب التداخل الكبير بين قمتي المادتين، وهذا لا يمكن تلافيه للحد المطلوب مهما تم إنقاص التدفق، لأن قمة الغليسرين تظهر أولاً.

ثم تم حقن 20 µl من محلول يحوي دي ايتيلين غليكول & بروبيلين غليكول & غليسرين & بولي ايتيلين غليكول 400 بتركيز 1 ملغ/مل لكل منها، وحساب قيمة الميز بين القمم، ويبين الشكل (b-2-3-1) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، كما يبين الجدول (b-2-3-1) أهم المعايير الدستورية.




**الشكل (b-2-3-1) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي PEG400 & Glycerin & PG & DEG**

**الجدول (b-2-3-1) أهم المعايير الدستورية للمخطط (b-2-3-1)**

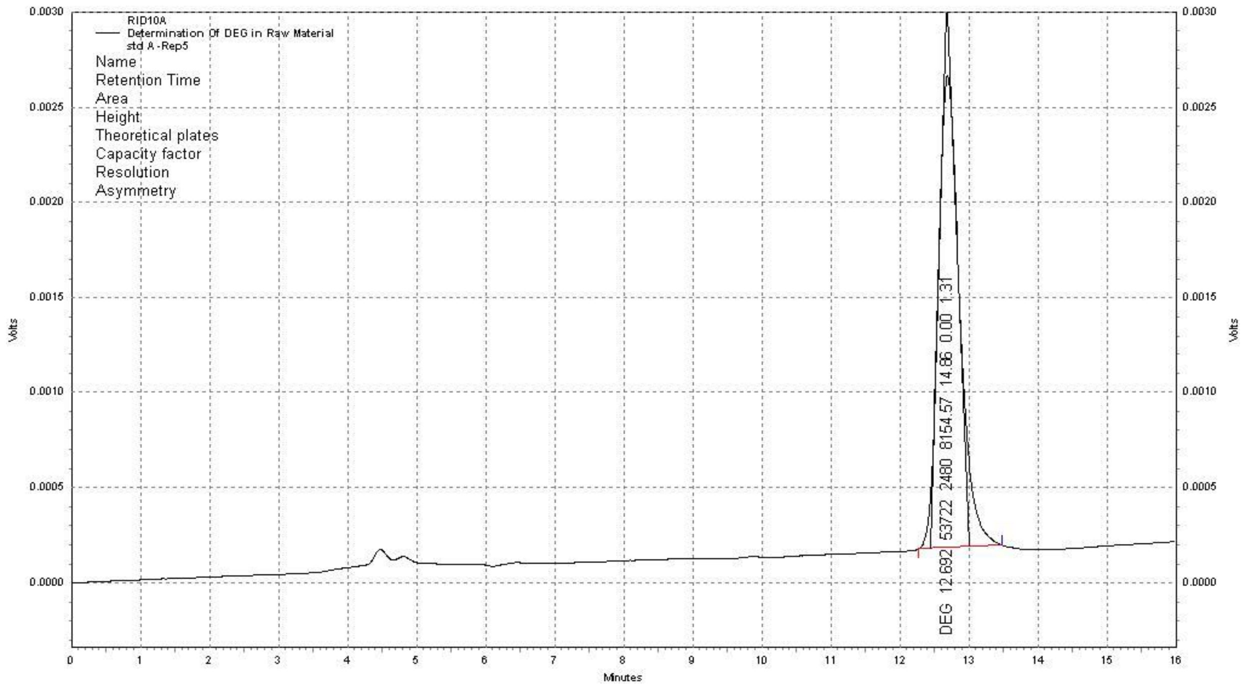
| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 2036 | 5.68 | 1.13 | - | 5.367 | **Glycerin** |
| 2880 | 9.59 | 1.08 | 5.67 | 8.508 | **PG** |
| 3494 | 15.79 | 1.12 | 6.44 | 13.492 | **DEG** |

## 1-3-3- نتائج ملاءمة النظام: System Suitability

تم حقن 20 µl لخمس مرات متتالية من المحلول المعياري (0.2 ملغ/مل)، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD، فكان أقل من 2%، ويبين الشكل (a-3-3-1) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري Standard، ويبين الجدول (3-3-1) أهم المعايير الدستورية.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (1-3-3-a) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري**

**الجدول (1-3-3) أهم المعايير الدستورية للمخطط (1-3-3-a)**

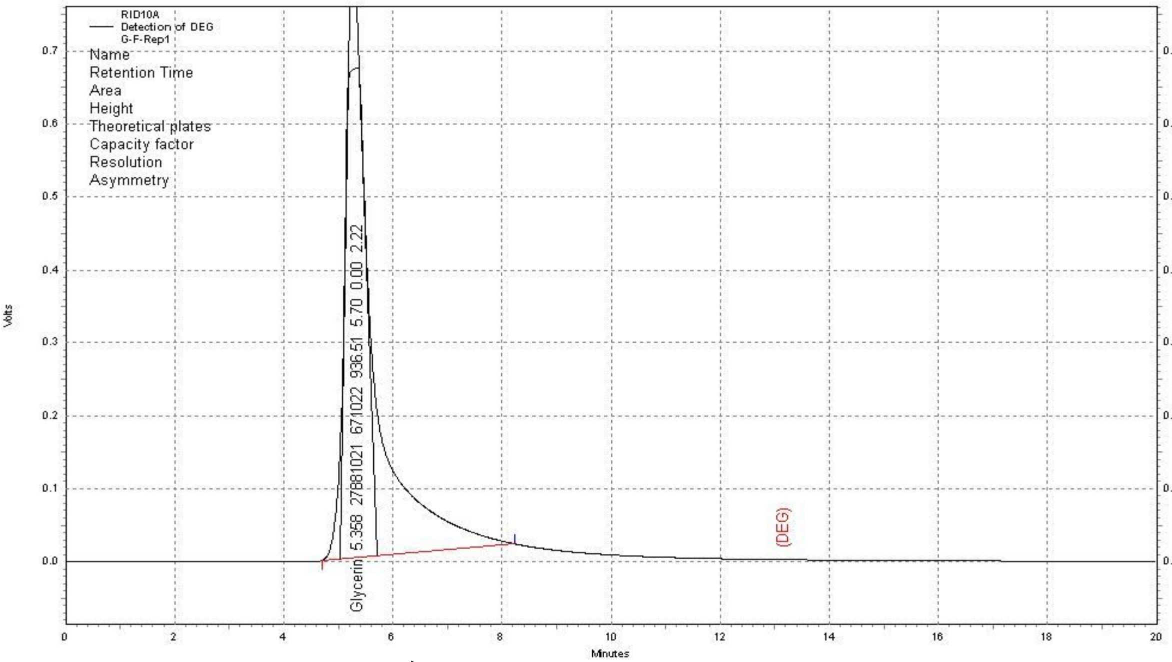
| Standard. NO | Area | Retention time | Tailing Factor | Capacity Factor | Theoretical Plates | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Std - 1 | 46369 | 13.85 | 1.0 | 16.32 | 6657.28 | | |
| Std - 2 | 46310 | 13.81 | 0.99 | 16.27 | 6420.27 | | |
| Std - 3 | 45444 | 13.85 | 0.97 | 16.31 | 7466.28 | **Average** | 45756.8 |
| Std - 4 | 45360 | 13.9 | 0.96 | 16.38 | 7232.5 | **SD** | 534.8 |
| Std - 5 | 45301 | 13.87 | 0.96 | 16.34 | 6058.23 | **RSD** | 1.17 |

ثم حقن (20 µl) من محلول العينة (غليسرين أو بروبيلين غليكول أو بولي ايتيلين غليكول 400) مرتين وحساب استجابة قمة DEG في حال وجودها، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD، فكان أقل من 2%.

ويبين الشكل (1-3-3-b) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة غليسرين معياري بتركيز 200 ملغ/مل.

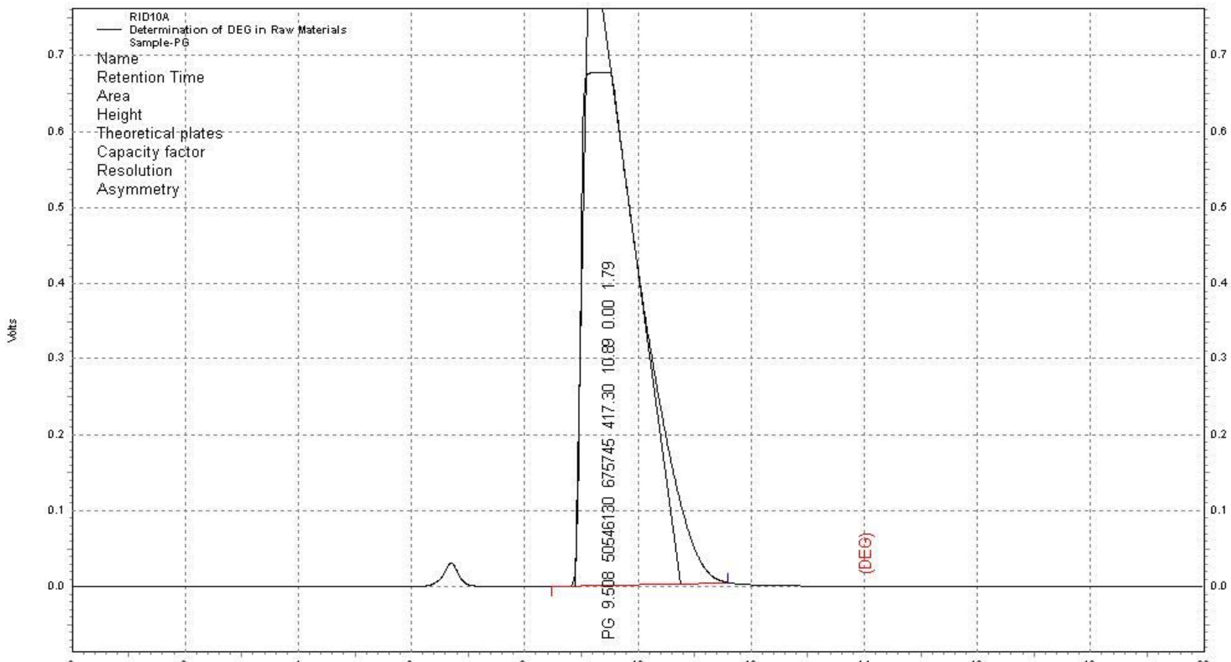


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (b-3-3-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة Glycerin**

ويبين الشكل (c-3-3-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بروبيلين غليكول معياري بتركيز 200 ملغ/مل.

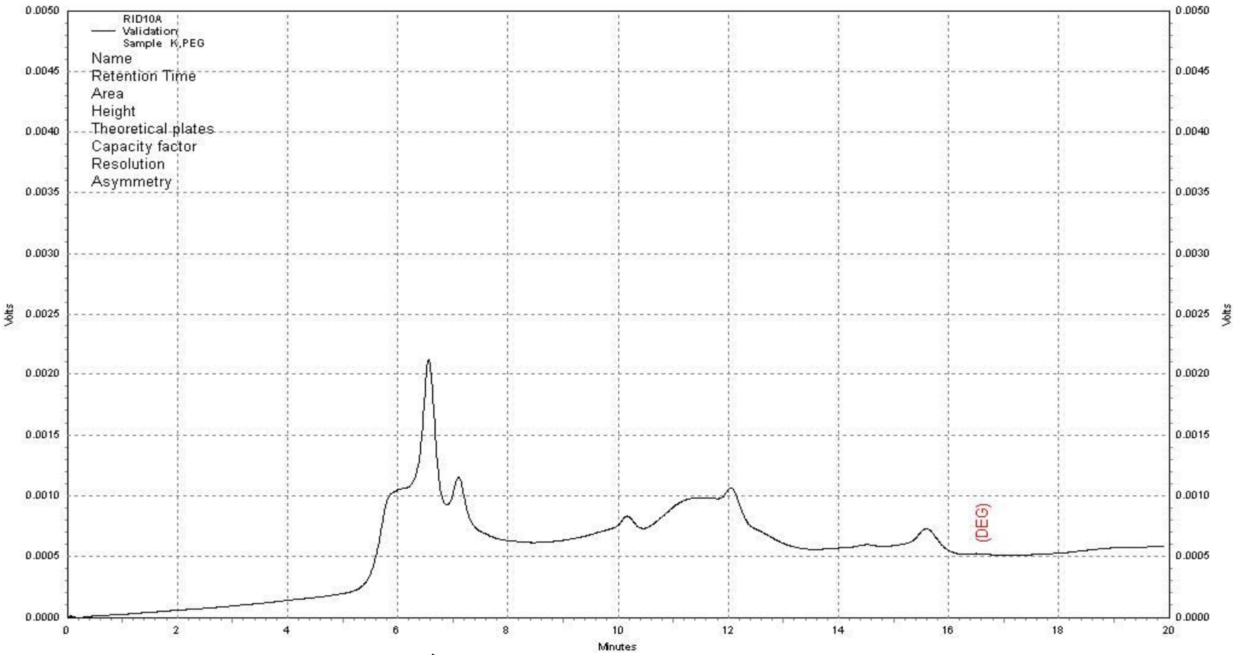



**الشكل (c-2-2-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PG**

ويبين الشكل (d-3-3-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بولي ايتيلين غليكول 400 معياري بتركيز 200 ملغ/مل.

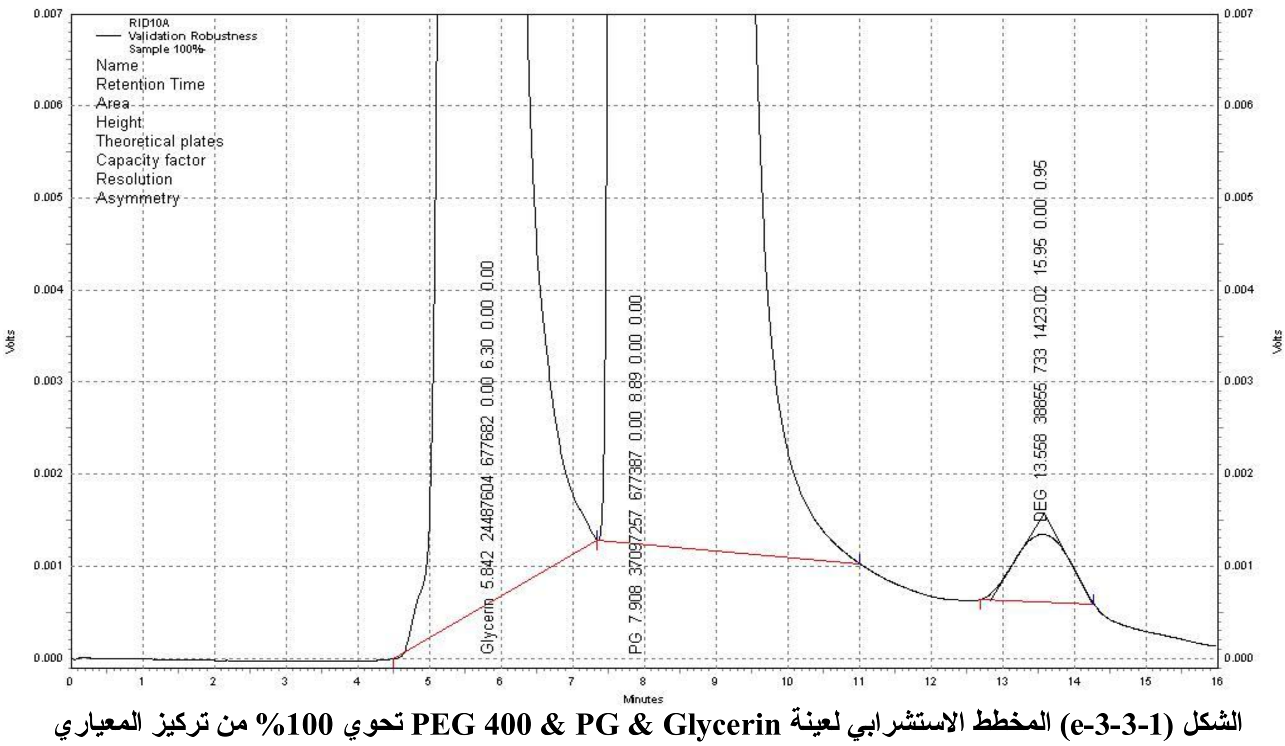


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (d-3-3-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PEG 400**

ويبين الشكل (e-3-3-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PEG 400 & PG & Glycerin تحوي 100% من تركيز المعياري (0.2 ملغ/مل).




**الشكل (e-3-3-1) المخطط الاستشرابي لعينة PEG 400 & PG & Glycerin تحوي 100% من تركيز المعياري**

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 1-4- طريقة: HPLC – UV – C8

### 1-4-1- اختيار طريقة: HPLC – UV – C8

بداية تم تطبيق طريقة كشف DEG و EG في المصل [51] على المواد المدروسة وذلك باستخدام عمود C8 وطور متحرك يتألف من الميتانول:الماء بنسب 28:72 بالترتيب، ومعدل تدفق 1.5مل/دقيقة، واستخدام معياري داخلي internal standard مركب propane-1-3-diol بتركيز 1 ملغ/مل، ومكشاف UV بطول موجة 238 نانومتر.

ثم تم تغيير نسب الطور المتحرك بين الميتانول والماء لتحسين فصل القمم عن بعضها عند استخدام تركيز كبير من الغليسرين أو بروبيلين غليكول في العينات، فكانت زيادة نسبة الماء تحسن الفصل ولكن زمن الاحتباس يزداد بشكل كبير.
وتبين أن إدخال الأسيتونتريل في الطور المتحرك يسبب تحسن كبير في شكل خط القاعدة base line، وتحسن في شكل القمم، وفي فصلها دون أن يزيد من زمن الاحتباس بشكل كبير، لذا أدخل الأسيتونتريل في الطور المتحرك.
ثم تم تغيير نسب الطور المتحرك بنسب متعددة وبمعدل تدفق مختلف، حتى تم التوصل إلى النسب التالية: ميتانول:أسيتونتريل:ماء بنسب 35:35:30 بالترتيب، وبمعدل تدفق 1 مل/دقيقة، فأصبح الفصل بين القمم جيد وزمن الحقنة 18 دقيقة لعينة غليسرين، و 12 دقيقة فقط لعينة بروبيلين غليكول.

وقد تم العمل بداية مع استخدام المعياري الداخلي، ثم تم الاستغناء عنه، لأن زمن الاحتباس ثابت تقريباً، وكذلك مساحة القمم فقيمة RSD لخمس حقن من المعياري لا تزيد عن 2%.

أما اختيار تركيز المعياري والعينة فقد تم حساب عدد المولات المتفاعلة لكل مادة منها، وحساب كمية Benzoyl chloride الضرورية لحدوث الاشتقاق لكمية العينة والمعياري، وتم إجراء عدة اختبارات بتركيز مختلف بحيث يكون تركيز العينة أكبر بألف مرة من تركيز المعياري، ولا تصل كمية العينة إلى حد إشباع طبقة البنتان بالمواد الناتجة عن تفاعل الاشتقاق.
ومما يدل على حدوث الإشباع هو تشكل بلورات إبرية في طبقة البنتان لا تنحل بالماء و تنحل بزيادة البنتان، وبتركيز أقل من ذلك بقليل تتشكل ندف بيضاء صغيرة جداً في أعلى الطبقة المائية تنحل بزيادة الماء وهي عبارة عن مادة كلور الصوديوم (ناتج من تفاعل الاشتقاق) المتشكل بكمية زائدة.

وتم اعتماد تركيز 0.05 ملغ/مل للمعياري، وتركيز 50 ملغ/مل للعينة، لأن هذا التركيز يعطي قمة جيدة من حيث جميع المعايير لمادة DEG في المعياري، وبنفس الوقت يعطي قمم كبيرة إلى حد مقبول لمادتي بروبيلين غليكول وغليسرين في العينة، دون ظهور بلورات إبرية أو ندف بيضاء عند تحضير العينات، ويسمح بظهور واضح لقمة DEG في حال وجودها في العينة بتركيز يماثل تركيز المعياري، وهو يمثل المواصفة المسموح بها دستورياً لهذه المادة، وبحد كشف جيد لها ضمن العينة، أصغر بحوالي عشرة أضعاف من تركيز المعياري وقد تم اعتماد هذه الطريقة: (طريقة: HPLC – UV – C8).

### 2-4-1- الدراسة الكيفية لطريقة: HPLC – UV – C8

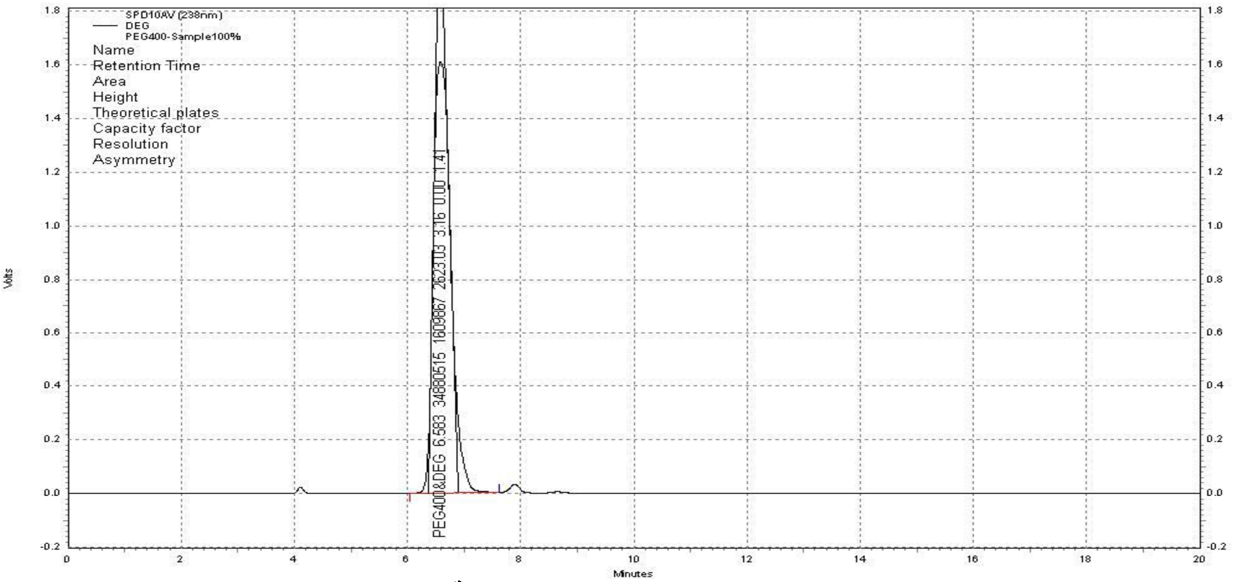
لتحديد أزمنة الاحتباس وجودة الفصل تم حقن 20 μl من طبقة البنتان الناتجة عن تحضير محلول شاهد من الماء المقطر، ثم حقن 20 μl من طبقة البنتان لعينات محاليل معيارية تحوي بالترتيب: دي ايتيلين



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

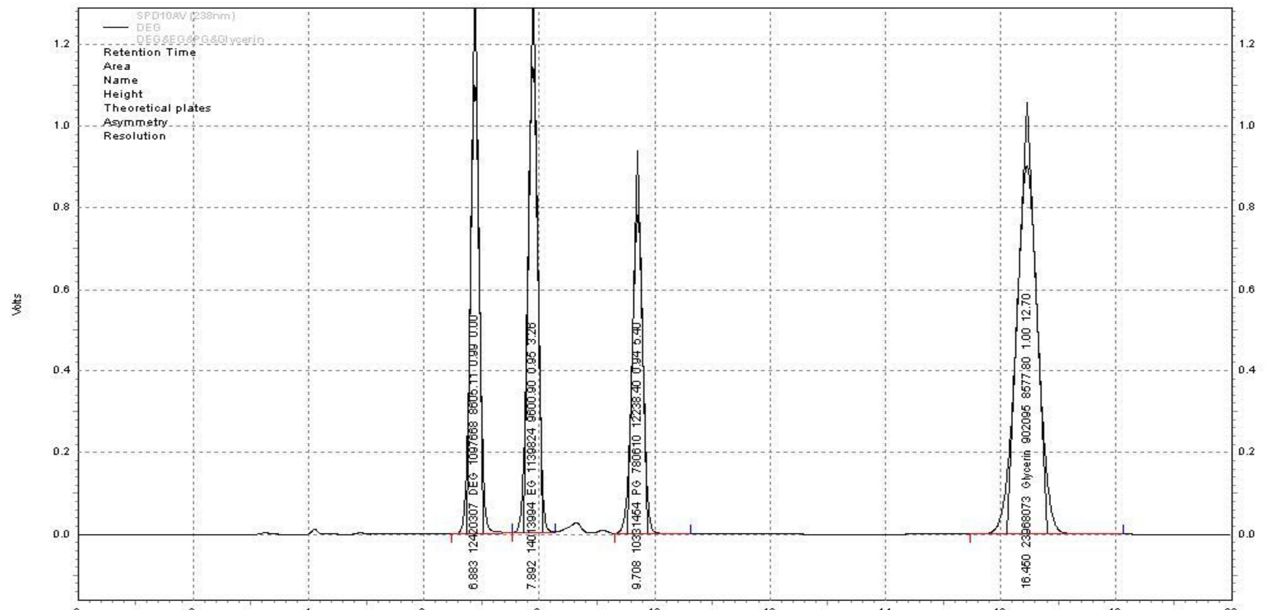
غليكول، ايتيلين غليكول، بروبيلين غليكول، غليسرين، بولي ايتيلين غليكول 400 بتركيز يساوي 1 ملغ/مل لكل محلول منها، وتسجيل زمن الاحتباس لكل مادة منها.

وإن مادة بولي ايتيلين غليكول 400 ظهر لها قمة كبيرة وبزمن احتباس قريب جداً من زمن احتباس قمة المعياري، وبالتالي فلا يمكن الفصل بينهما عند وجودهما معاً، ولا يمكن كشف مادة دي ايتيلين غليكول في عينة بولي ايتيلين غليكول 400 بهذه الطريقة، ويبين الشكل (1-4-2-a) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PEG400.




**الشكل (1-4-2-a) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PEG400.**

ثم تم حقن 20 μl من طبقة البنتان لعينة تحوي دي ايتيلين غليكول & ايتيلين غليكول & بروبيلين غليكول & غليسرين بتركيز 0.5 ملغ/مل لكل منها، وحساب قيمة الميز بين القمم، ويبين الشكل (1-4-2-b) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، كما يبين الجدول (1-4-2-a) أهم المعايير الدستورية.




**الشكل (1-4-2-b) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي Glycerin & PG& EG & DEG**



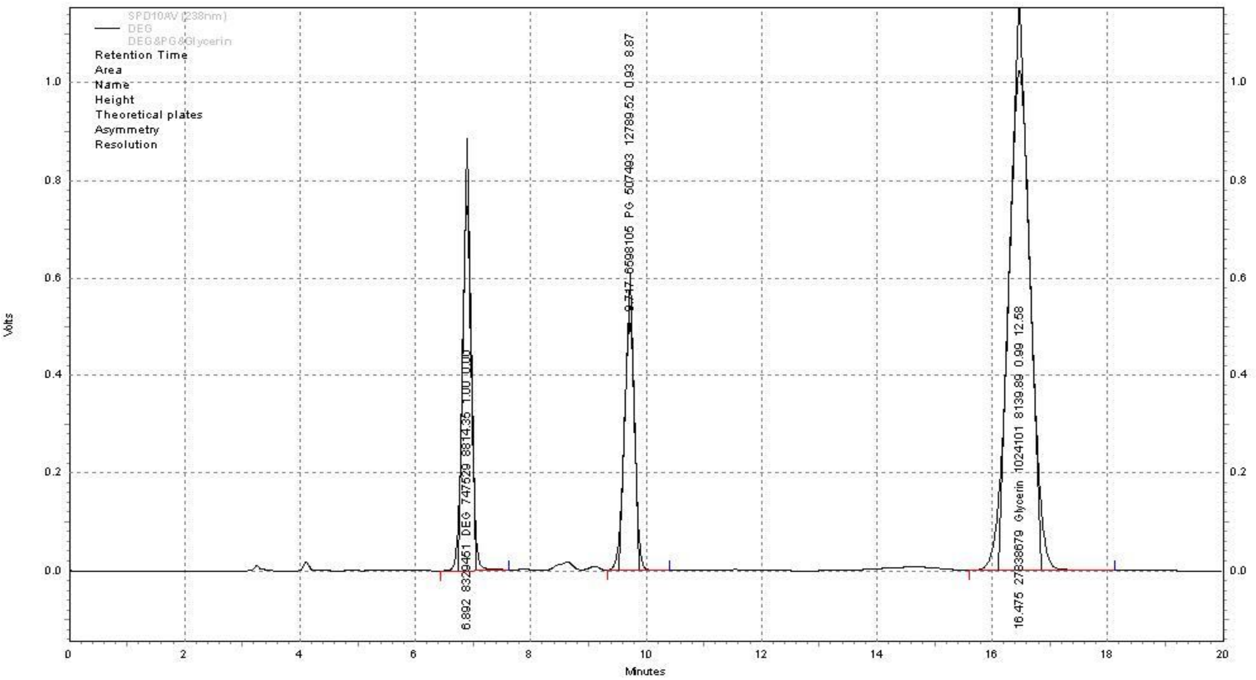
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

**الجدول (a-2-4-1) أهم المعايير الدستورية للمخطط (b-2-4-1)**

| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 8605.1 | 3.35 | 0.99 | - | 6.88 | **DEG** |
| 9600.9 | 3.99 | 0.95 | 3.26 | 7.89 | **EG** |
| 12238.4 | 5.13 | 0.94 | 5.40 | 9.70 | **PG** |
| 8577.8 | 9.39 | 1.00 | 12.70 | 16.45 | **Glycerin** |

وبالنسبة لمادة ايتيلين غليكول فقد تم تحديدها كيفياً للإفادة من كشفها في الحالات التي يحتمل وجودها في العينة، وإن هذه الطريقة تصلح لكشف ايتيلين غليكول في عينة غليسرين أو عينة بروبيلين غليكول والأشكال الصيدلانية الحاوية عليها، وهي كذلك تستخدم لكشف ايتيلين غليكول في المصل عند الأشخاص المسممين بهذه المادة.

ثم تم حقن 20 µl من طبقة البنتان لعينة تحوي دي ايتيلين غليكول & بروبيلين غليكول & غليسرين بتركيز 0.5 ملغ/مل لكل منها، وحساب قيمة الميز بين القمم، ويبين الشكل (c-2-4-1) المخطط الاستشرابي لهذا المحلول، كما يبين الجدول (b-2-4-1) أهم المعايير الدستورية.




**الشكل (c-2-4-1) المخطط الاستشرابي لمحلول يحوي Glycerin & PG& DEG**

**الجدول (b-2-4-1) أهم المعايير الدستورية للمخطط (c-2-4-1)**

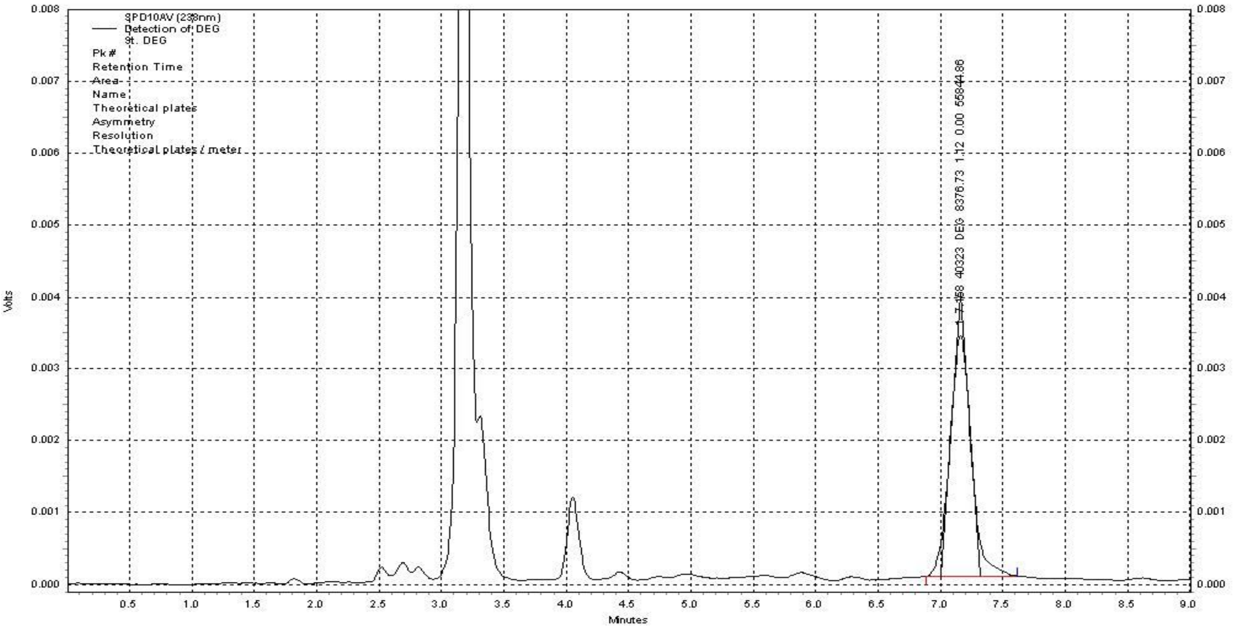
| Theoretical Plates N | Capacity Factor K` | Tailing Factor T | Resolution R | Retention Time $t_R$ (min) | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 8814.3 | 3.35 | 1.00 | - | 6.89 | **DEG** |
| 12789.5 | 5.14 | 0.93 | 8.87 | 9.71 | **PG** |
| 8139.8 | 9.41 | 0.99 | 12.58 | 16.47 | **Glycerin** |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

### 1-4-3- نتائج ملاءمة النظام: System Suitability

تم حقن 20 µl لخمس مرات متتالية من طبقة البنتان لعينة تحوي المحلول المعياري (0.05 ملغ/مل)، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD، فكان أقل من 2%، ويبين الشكل (1-4-3-a) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري، ويبين الجدول (1-4-3) أهم المعايير الدستورية.




**الشكل (1-4-3-a) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري**

**الجدول (1-4-3) أهم المعايير الدستورية للمخطط (1-4-3-a)**

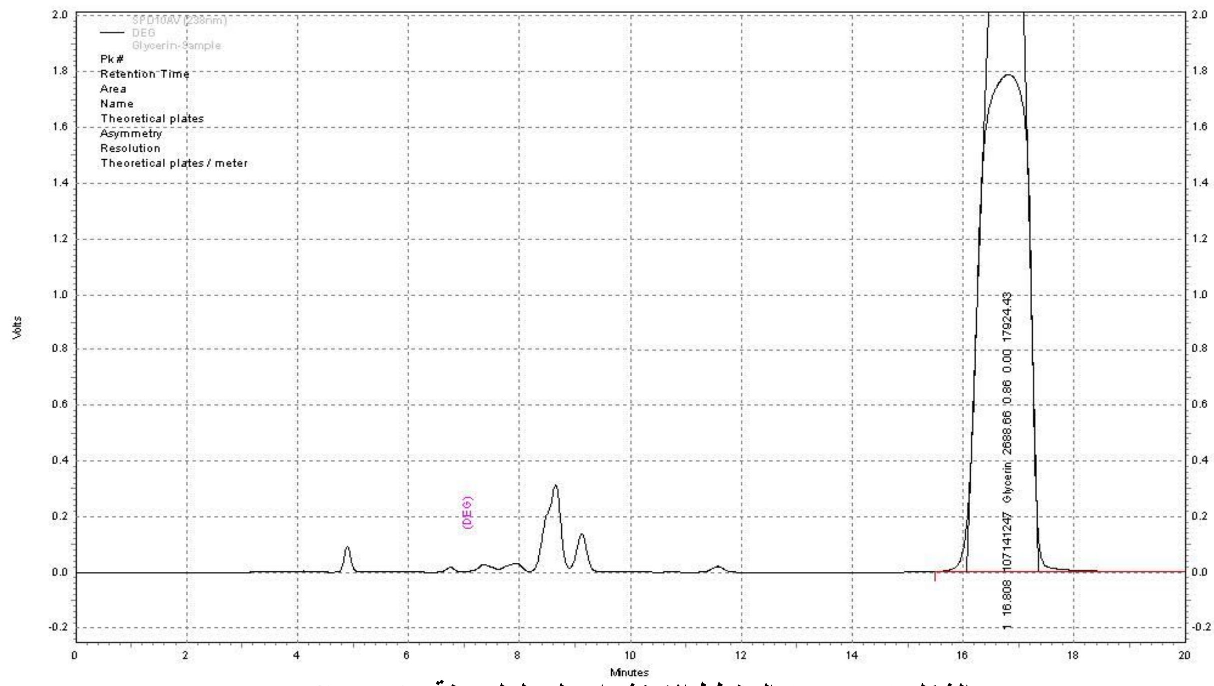
| Standard. NO | Area | Retention time | Tailing Factor | Capacity Factor | Theoretical Plates | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Std - 1 | 37743 | 7.15 | 1.08 | 3.52 | 9055.67 | | |
| Std - 2 | 37841 | 7.15 | 1.10 | 3.52 | 8692.83 | | |
| Std - 3 | 37887 | 7.16 | 1.05 | 3.53 | 7700.43 | **Average** | **37527.6** |
| Std - 4 | 36703 | 7.16 | 1.12 | 3.53 | 8851.48 | **SD** | **489.3** |
| Std - 5 | 37464 | 7.16 | 1.03 | 3.53 | 8213.79 | **RSD** | **1.30** |

ثم حقن 20 µl مرتين من طبقة البنتان لعينة غليسرين أو بروبيلين غليكول، وحساب استجابة قمة DEG في حال وجودها، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD، فكان أقل من 2%.

ويبين الشكل (1-4-3-b) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة غليسرين معياري بتركيز 50 ملغ/مل.

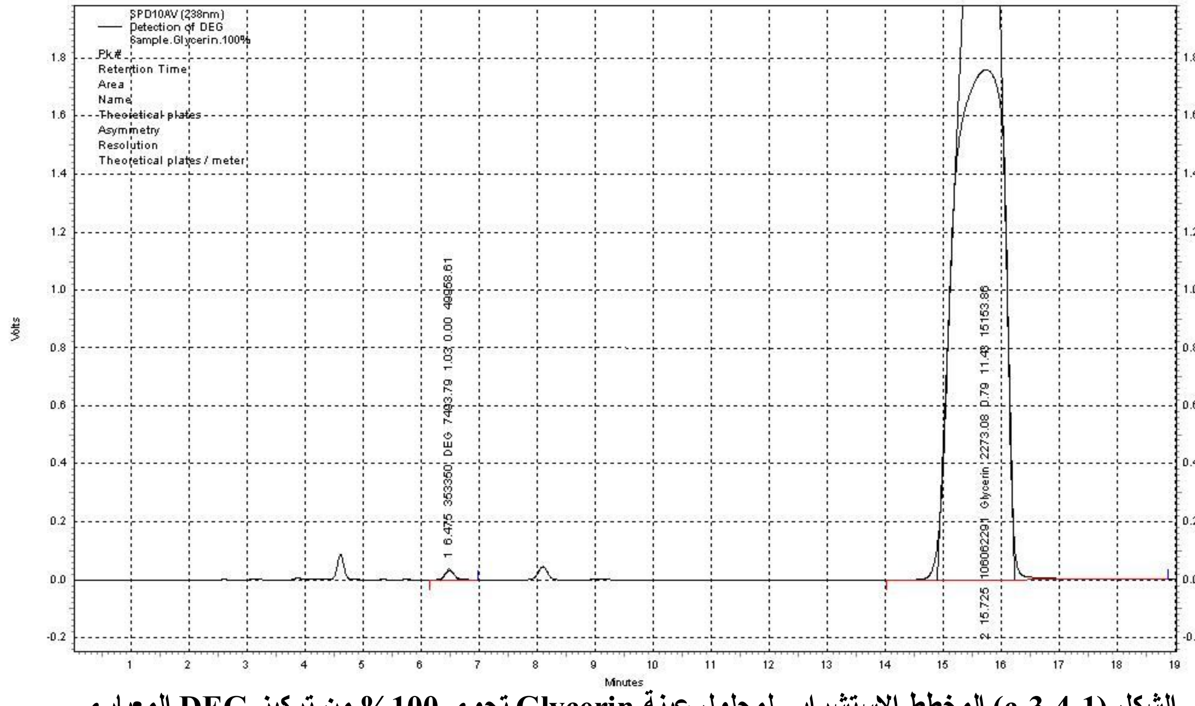


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (b-3-4-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة Glycerin**

ويبين الشكل (c-3-4-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة غليسرين تحوي 100% من تركيز DEG المعياري (0.05 ملغ/مل).

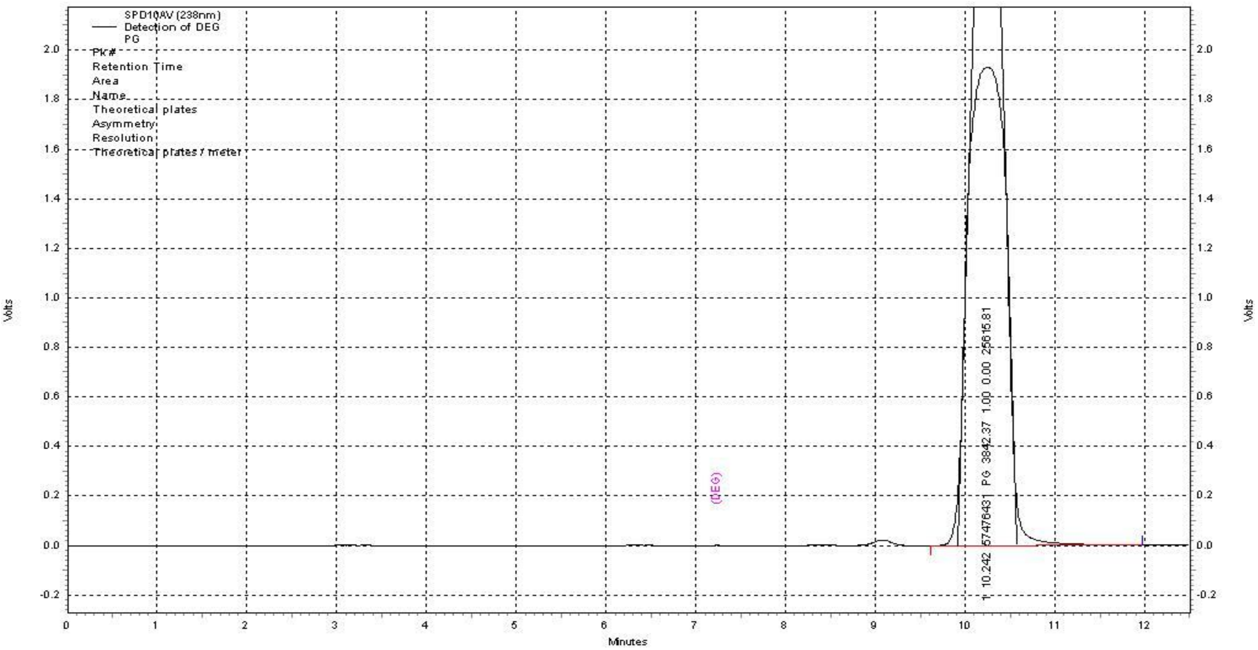



**الشكل (c-3-4-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة Glycerin تحوي 100% من تركيز DEG المعياري**



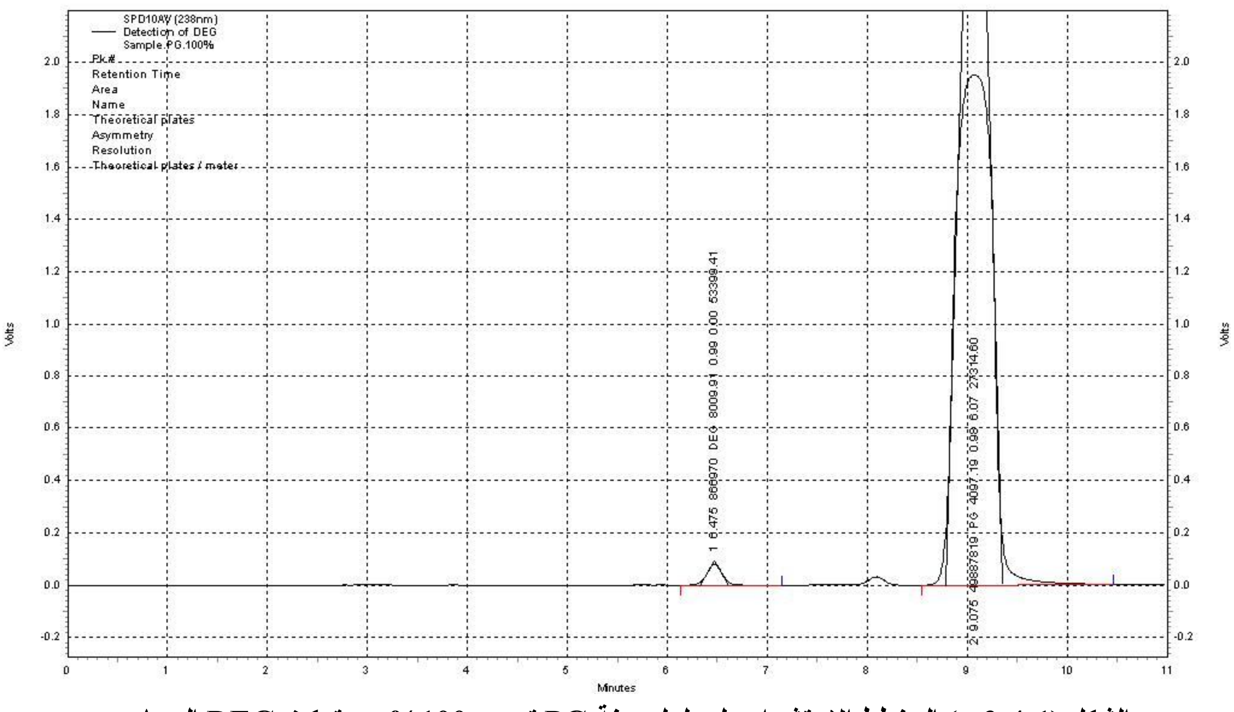
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ويبين الشكل (d-3-4-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بروبيلين غليكول معياري بتركيز 50 ملغ/مل.




**الشكل (d-3-4-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PG**

ويبين الشكل (e-3-4-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بروبيلين غليكول تحوي 100% من تركيز المعياري (0.05 ملغ/مل).




**الشكل (e-3-4-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PG تحوي 100% من تركيز DEG المعياري**



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 1-5- طريقة: HPTLC - Scanner

### 1-5-1- اختيار طريقة: HPTLC - Scanner

بداية تم تطبيق طريقة كشف DEG و EG بطريقة TLC [46,21,48,47] على المواد المدروسة، باستخدام صفائح TLC مفلورة بمساحة cm10 X cm10، وهي تكفي لإظهار الفصل وتعطي قمم شكلها أفضل بكثير من القمم الناتجة في حال استخدام صفائح TLC بمساحة cm10 X cm20.

ولاختيار تركيز المعياري والعينة تم إجراء عدة محاولات وبتركيز مختلف بحيث يكون تركيز العينة أكبر بألف مرة من تركيز المعياري، ثم تم اعتماد التركيز 0.5 ملغ/مل للمعياري، والتركيز 500 ملغ/مل للعينة، لأن هذا التركيز يعطي قمة جيدة وحادة لمادة DEG، وبنفس الوقت يعطي قمم كبيرة لمادتي بروبيلين غليكول وغليسرين في العينة لا تؤثر على قمة DEG، وهو يحقق المواصفة المسموح بها دستورياً لمادة DEG، وبحد كشف جيد لها ضمن العينة يساوي تقريباً 6.6% من التركيز المسموح به في العينة.
أما حجم الحقنة فقد تم العمل على حجم يساوي 2 µl، وإن زيادة حجم الحقنة لا تعطي قمم جيدة لكل من المعياري والعينات.
وقد تم استخدام قارئ بقع Scanner وذلك بعمل مسح كامل scan للصفيحة بوضع الامتصاص وبمجال من 200 – 700 نانومتر، فظهرت أفضل قمة لمادة DEG عند طول موجة 325 نانومتر، وقد تم اعتماد هذه الطريقة (طريقة: HPTLC – Scanner).

### 2-5-1- طريقة: HPTLC – Scanner

لتحديد معاملات الاحتباس وجودة الفصل تم حقن 2 µl من محلول شاهد من المحل المستخدم لحل لعينة وهو الميتانول، ثم حقن 2 µl من محاليل معيارية تحوي بالترتيب: دي ايتيلين غليكول، ايتيلين غليكول، بروبيلين غليكول، غليسرين، بولي ايتيلين غليكول 400 بتركيز 10 ملغ/مل لكل منها على صفيحة TLC مفلورة cm10 X cm10 ، وبعد ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة، تركت لتجف ثم تم قراءة الامتصاص بواسطة قارئ البقع Scanner عند طول موجة 325 نانومتر، وتم تحديد قيمة معامل الاحتباس $R_F$ لكل مادة منها، كما يبين الجدول (1-5-2) .

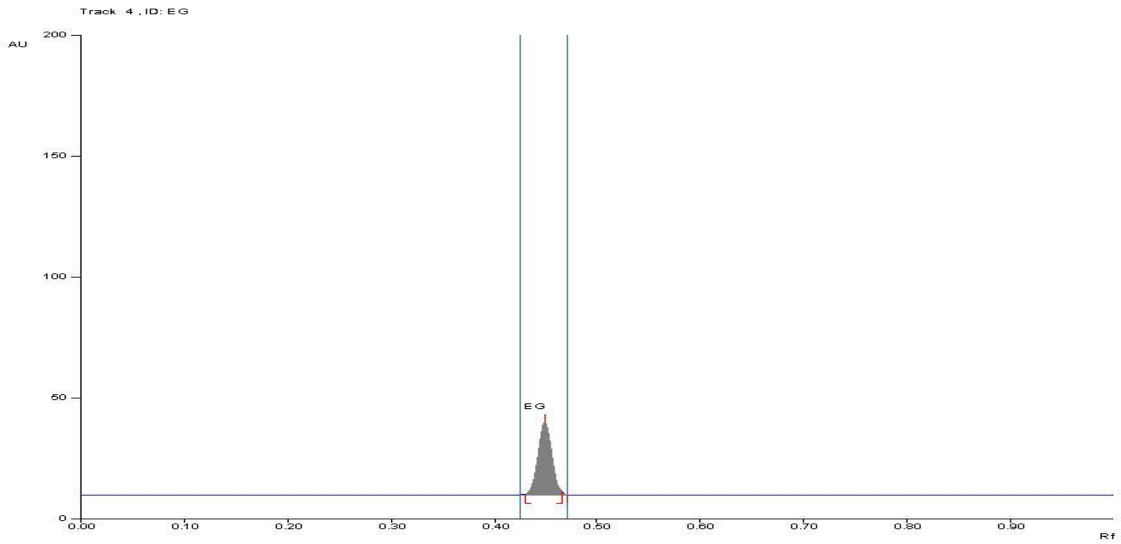
**الجدول (1-5-2) معامل الاحتباس $R_F$ لكل من PEG 400 & Glycerin & PG & EG & DEG**

| PG | EG | DEG | PEG 400 | Glycerin | Name |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.69 | 0.44 | 0.40 | 0.43 | 0.04 | **Retention Factor $R_F$** |

وبالنسبة لمادة EG فإن معامل الاحتباس $R_F$ الخاص بها قريب جداً من معامل الاحتباس $R_F$ لمادة DEG، ولا يمكن التمييز بينهما إذا كانا معاً، ويبين الشكل (1-5-2-a) المخطط الاستشرابي لمحلول مادة ايتيلين غليكول.
وفي حال تم طلب تحديد كمية ايتيلين غليكول بتطبيق هذه الطريقة في عينة بروبيلين غليكول أو غليسرين فإن ذلك يكون ممكناً إذا لم تحتوي العينة على مادة DEG.

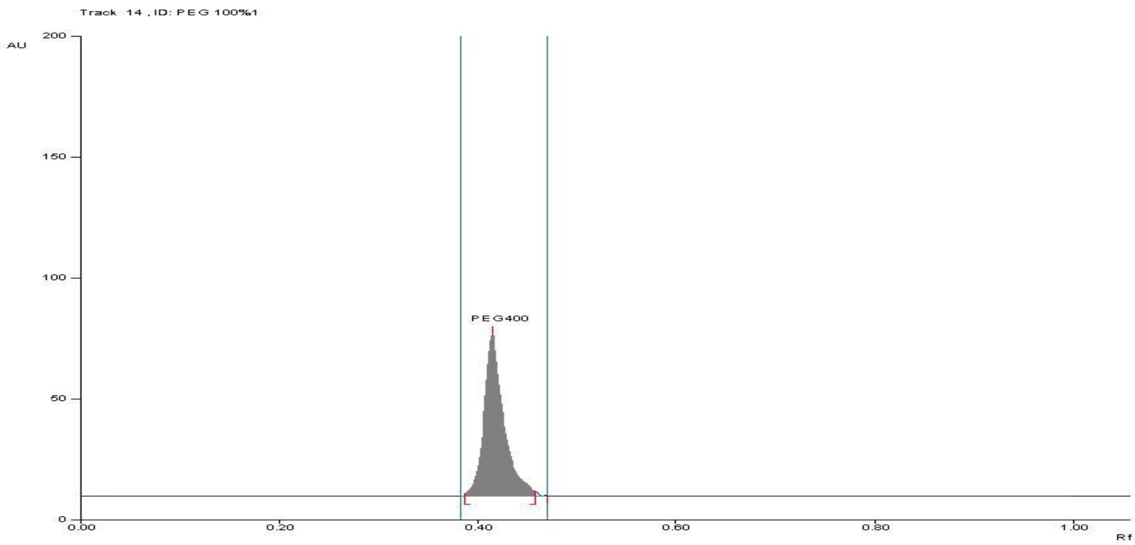


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (a-2-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول مادة EG**

كذلك الأمر بالنسبة لمادة بولي ايتيلين غليكول 400 فقيمة معامل الاحتباس $R_F$ الخاص بها قريبة جداً من قيمة معامل الاحتباس $R_F$ لمادة DEG، ولا يمكن تمييز مادة DEG في عينة PEG 400، وبالتالي فلا يمكن استخدام هذه الطريقة لكشف DEG في عينة PEG 400، ويبين الشكل (b-2-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بولي ايتيلين غليكول 400.



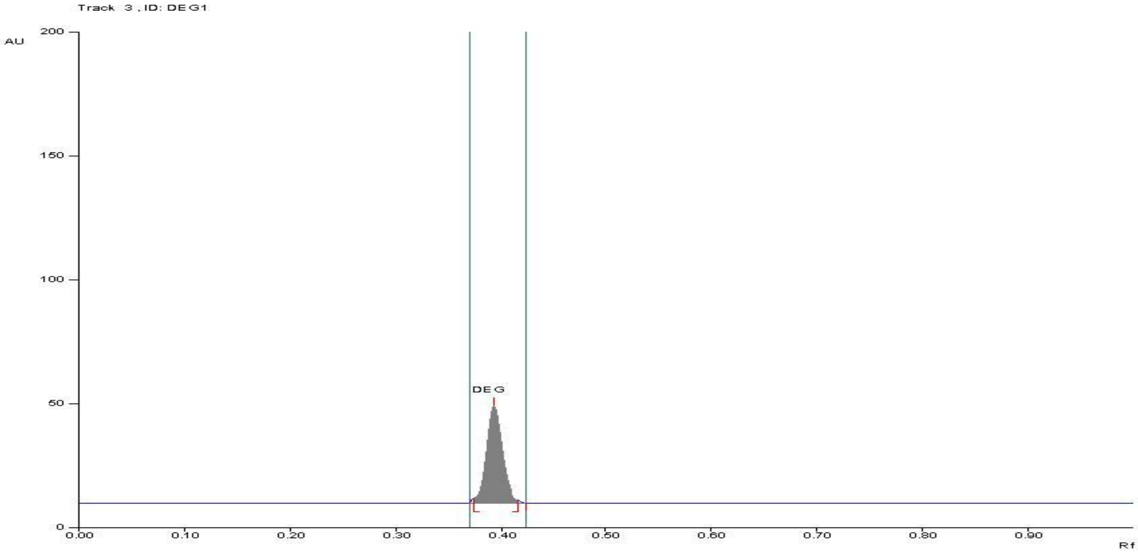

**الشكل (b-2-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PEG 400**

## 1-5-3- نتائج ملاءمة النظام: System Suitability

تم حقن (2 µl) لخمس مرات متتالية من المحلول المعياري (0.5 ملغ/مل) على صفيحة TLC ثم ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة، ثم قراءة الاستجابات، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD لمادة DEG، فكان أقل من 15%، ويبين الشكل (a-3-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري، كما يبين الجدول (1-5-3) أهم المعايير الدستورية.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit



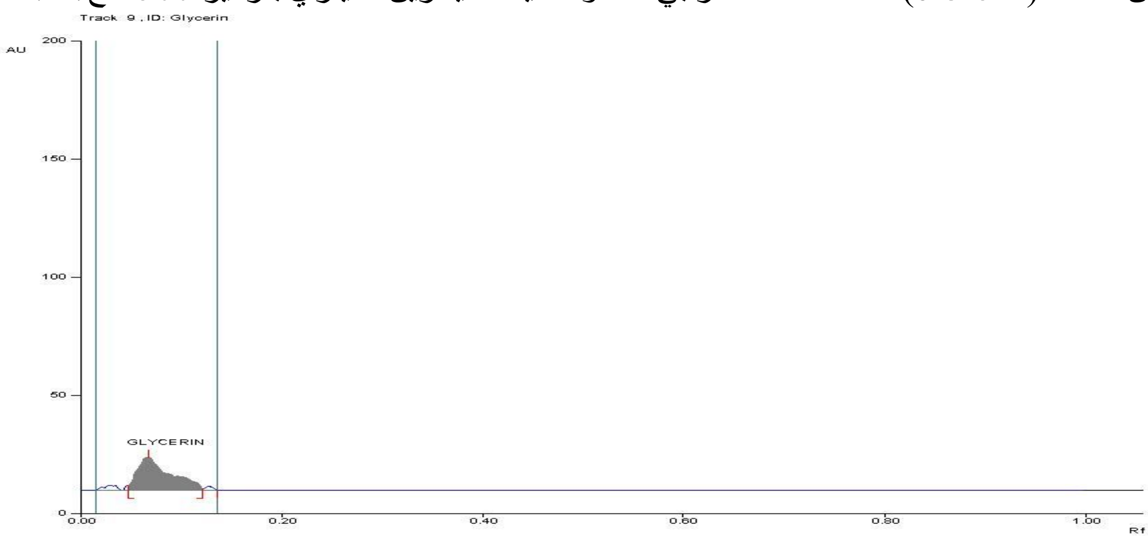

**الشكل (1-5-3-a) المخطط الاستشرابي لمحلول DEG المعياري**

**الجدول (1-5-3) أهم المعايير الدستورية للمخطط (1-5-3-a)**

| **Standard. NO** | **Area** | **$R_F$** | | |
|---|---|---|---|---|
| Std - 1 | 555 | 0.40 | | |
| Std - 2 | 548 | 0.39 | | |
| Std - 3 | 544 | 0.39 | **Average** | **560.8** |
| Std - 4 | 571 | 0.41 | **SD** | **17.5** |
| Std - 5 | 586 | 0.39 | **RSD** | **3.11** |

ثم حقن (2 µl) من محلول عينة (غليسرين أو بروبيلين غليكول) لمرتين على صفيحة TLC، وحساب استجابة قمة DEG في حال وجودها، وحساب قيمة الانحراف المعياري النسبي RSD فكان أقل من 15%.

ويبين الشكل (1-5-3-b) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة غليسرين معياري بتركيز 500 ملغ/مل.

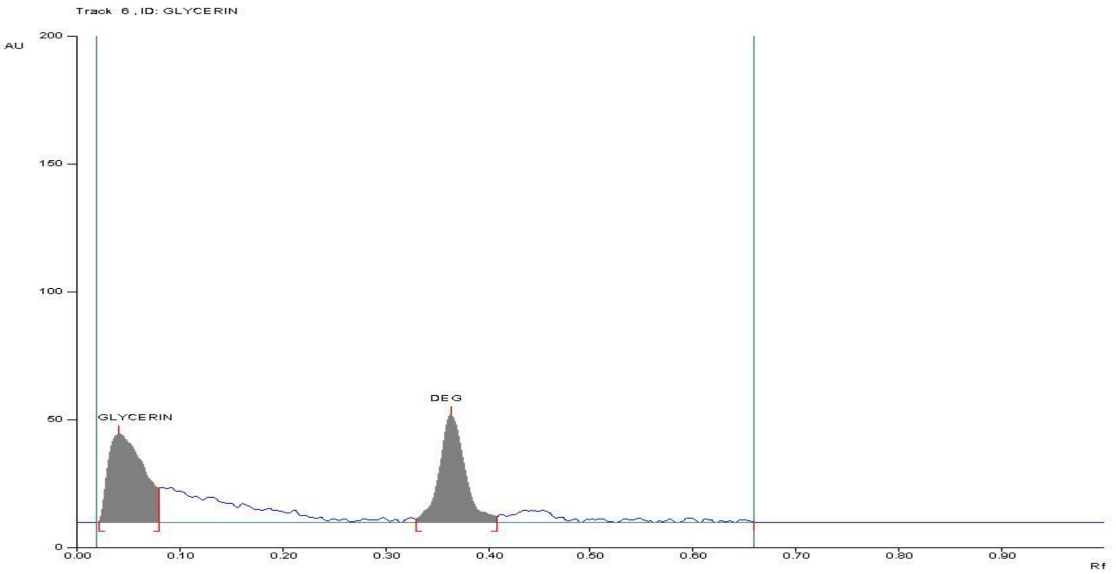



**الشكل (1-5-3-b) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة Glycerin**



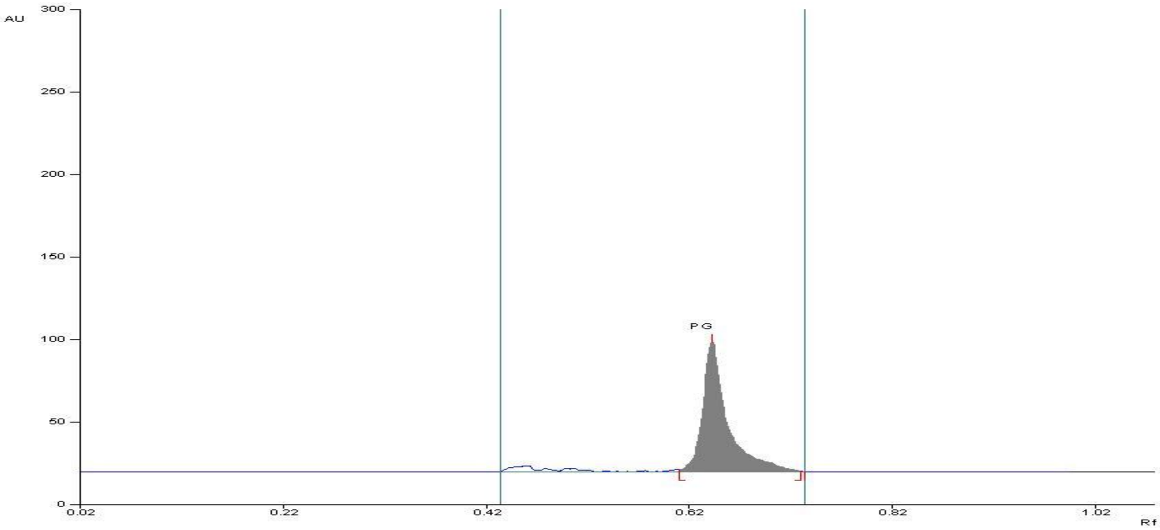
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ويبين الشكل (c-3-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة غليسرين تحوي 100% من تركيز DEG المعياري (0.5 ملغ/مل).




**الشكل (c-3-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة Glycerin تحوي 100% من تركيز DEG المعياري**

ويبين الشكل (d-3-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بروبيلين غليكول معياري بتركيز 500 ملغ/مل.

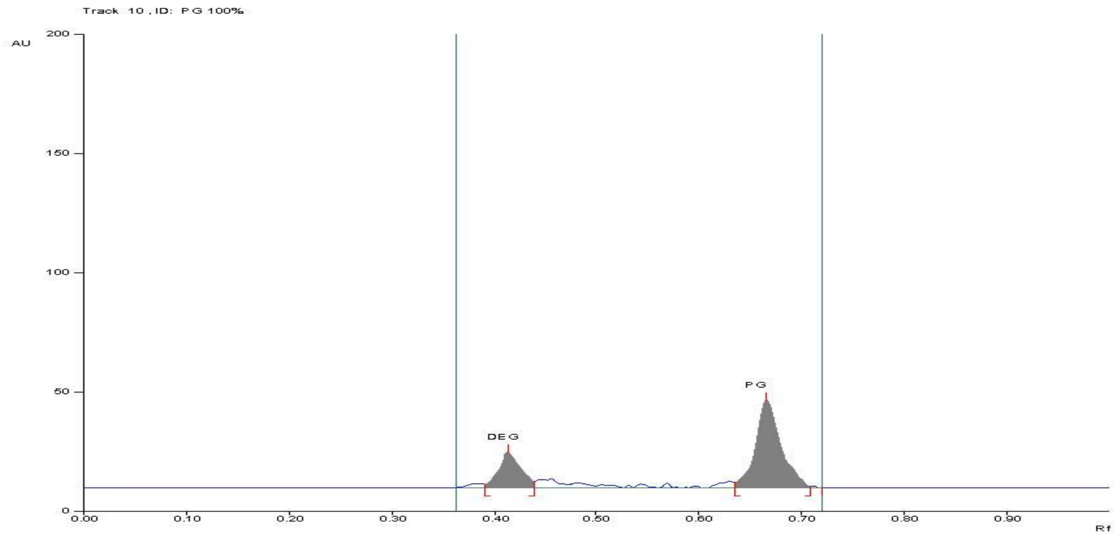



**الشكل (d-3-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PG**

ويبين الشكل (e-3-5-1) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة بروبيلين غليكول تحوي 100% من تركيز DEG المعياري (0.5 ملغ/مل).



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل (1-5-3-e) المخطط الاستشرابي لمحلول عينة PG تحوي 100% من تركيز DEG المعياري**

# 1-6- طريقة: HPTLC – $I_2$ or $KMnO_4$

## 1-6-1- اختيار طريقة: HPTLC – $I_2$ or $KMnO_4$

تم تطبيق نفس شروط طريقة HPTLC – Scanner ولكن باستخدام الإظهار إما بواسطة التعريض لليود المتصعد بالحرارة، أو رذ الصفيحة بمحلول برمنغنات البوتاسيوم، وهذه الطريقة هي طريقة حدية تعتمد على المشاهدة العينية لحجم البقعة في العينة ومقارنتها مع بقعة المعياري.

وبالنسبة لتركيز المعياري والعينة فقد تم اعتماد نفس التركيز المعتمد في طريقة الإظهار بقارئ البقع، ولكن مع تغيير حجم الحقنة بالاعتماد على حد الكشف الخاص بكل طريقة إظهار، بحيث يكون تركيز العينة يزيد عليه بألف ضعف، للحصول على بقع جيدة وواضحة لكل من المعياري والعينة في كلا الطريقتين، وقد تم اعتماد هذه الطريقة (طريقة: HPTLC – $I_2$ or $KMnO_4$).

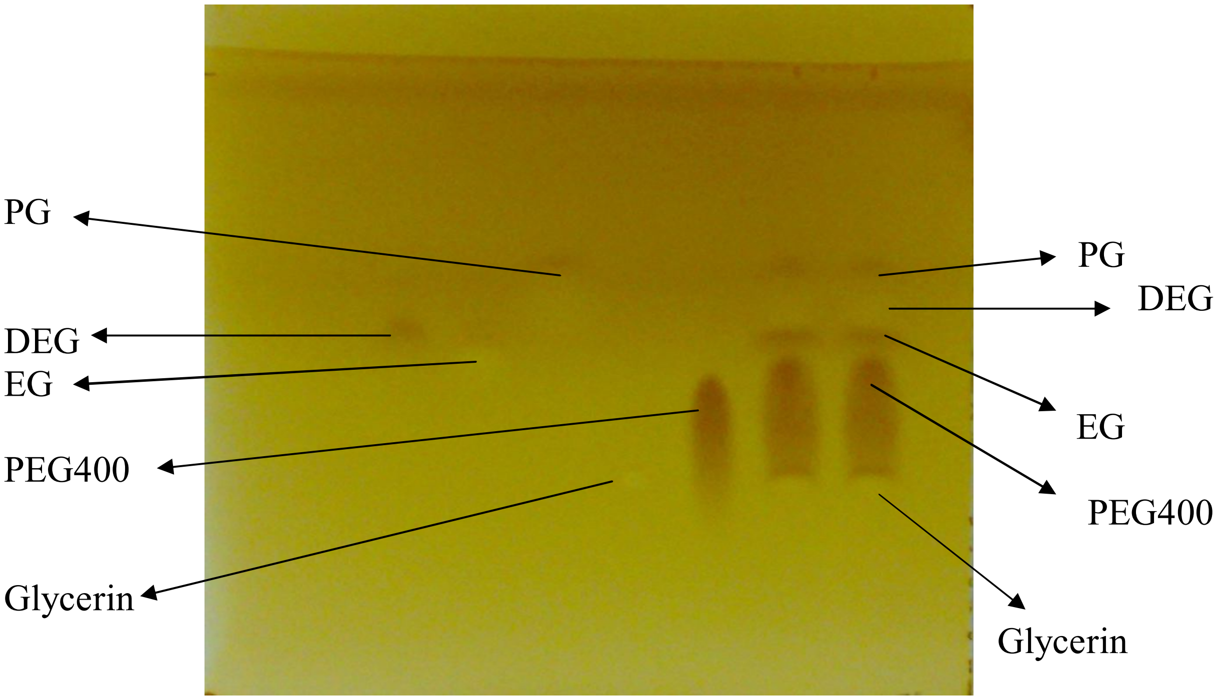
## 1-6-2- طريقة: HPTLC- $I_2$ or $KMnO_4$

لتحديد معاملات الاحتباس وجودة الفصل تم حقن 2 µl من محلول شاهد من المحل المستخدم لحل لعينة وهو الميتانول، ثم حقن 2 µl من محاليل معيارية تحوي بالترتيب: دي ايتيلين غليكول، ايتيلين غليكول، بروبيلين غليكول، غليسرين، بولي ايتيلين غليكول 400، بتركيز 50 ملغ/مل لكل منها، ثم محلول يحوي جميع المواد السابقة بتركيز 50 ملغ/مل لكل منها، على صفيحتي TLC 10cm X 10cm.

وبعد ترحيل الطور المتحرك على كلتا الصفيحتين، تركت لتجف، ثم تم تعريض الصفيحة الأولى لليود المتصعد بالحرارة، فظهرت بقع بنية اللون على صفيحة صفراء، وتم تحديد قيمة معامل الاحتباس $R_F$ لكل مادة، فكانت القيم مطابقة لمثيلاتها في طريقة HPTLC – Scanner كما في الشكل: (1-6-2-a).

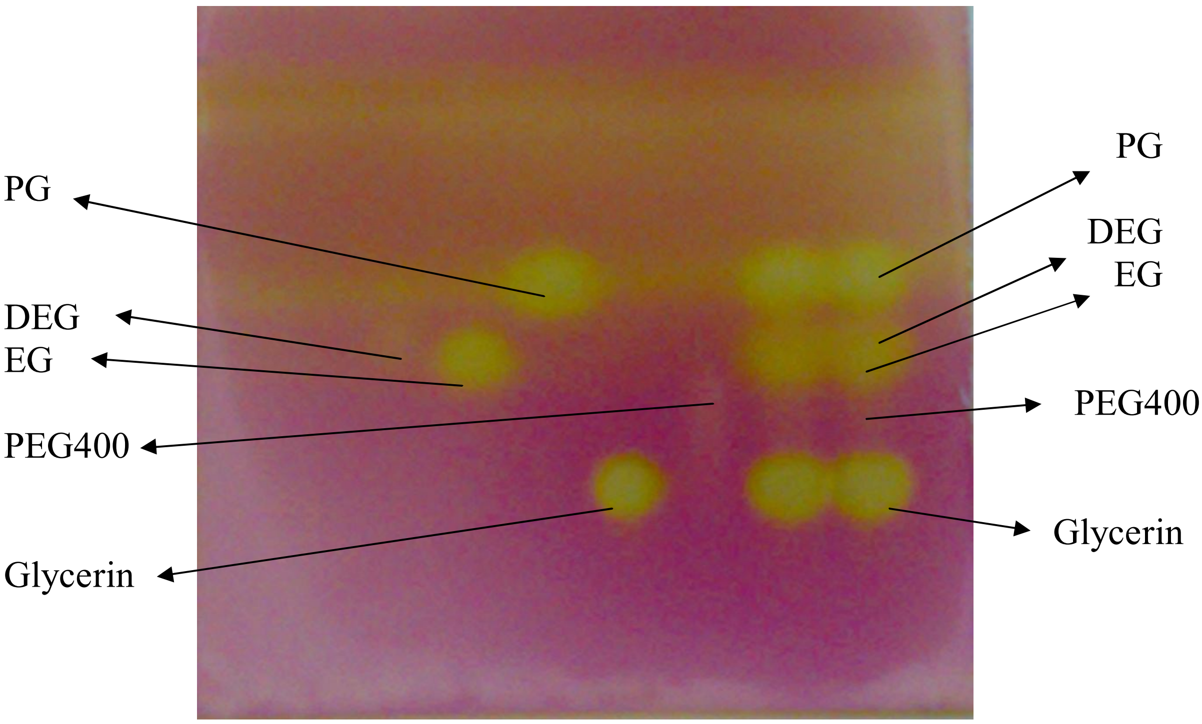


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل: (a-2-6-1) صفيحة TLC تظهر بقع PEG 400 & Glycerin & PG & EG & DEG بطريقة اليود.**

كما تم رذ الصفيحة الثانية بمحلول برمنغنات البوتاسيوم، فظهرت بقع صفراء اللون على صفيحة بنفسجية لكل من الغليسرين و PG بعد حوالي دقيقة واحدة، بينما تأخر ظهور بقع كل من EG، DEG، PEG400 لمدة تزيد على 5 – 10 دقائق، وتم تحديد قيمة معامل الاحتباس $R_F$ لكل منها، فكانت مطابقة لمثيلاتها في طريقة HPTLC – Scanner، كما في الشكل (b-2-6-1).




**الشكل: (a-2-6-1) صفيحة TLC تظهر بقع PEG 400 & Glycerin & PG & EG & DEG بطريقة البرمنغنات.**



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

وبالنسبة لمادة EG فإن معامل الاحتباس $R_F$ الخاص بها قريب جداً من معامل الاحتباس $R_F$ لمادة DEG، ولا يمكن التمييز بينهما إذا كانا معاً، وفي حال تم طلب تحديد كمية ايتيلين غليكول بتطبيق هذه الطريقة في عينة غليسرين فإن ذلك يكون ممكناً إذا لم تحتوي العينة مادة DEG.

وحدث تداخل عند حقن عينة بروبيلين غليكول أو بولي ايتيلين غليكول 400 بتركيز 500ملغ/مل مع معياري DEG بتركيز 0.5 ملغ/مل، في كلا الطريقتين حتى عند تطبيقهما على صفيحة TLC بأبعاد 20 cm X cm10، وبالتالي فلا يمكن استخدام كلا الطريقتين لكشف DEG في عينة بروبيلين غليكول أو بولي ايتيلين غليكول 400.

وقد تم حقن 1 µl من محلول يحوي غليسرين معياري بتركيز يساوي تركيز العينة 500ملغ/مل، وحقن 1 µl من محلول آخر لعينة غليسرين تحوي 100% من تركيز DEG المعياري على صفيحة TLC، وإظهار البقع بطريقة الرذ بمحلول برمنغنات البوتاسيوم.

وتم حقن 8 µl من محلول عينة غليسرين معياري بتركيز يساوي 500ملغ/مل، وحقن 8 µl من محلول آخر لعينة غليسرين تحوي 100% من تركيز DEG المعياري على صفيحة TLC، وإظهار البقع بطريقة التعريض لليود المتصعد بالحرارة، فأمكن كشف DEG في عينة الغليسرين بكلا الطريقتين.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# نتائج التحقق من مصدوقية الطرائق التحليلية
# *Analytical Methods Validation*

## 2-1- الصحة: Accuracy

### 2-1-1- طريقة: GC – FID – G43

تم حقن ست حقن 1µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 15%، ثم تم حقن كل من محاليل العينات الثلاثة (غليسرين وبروبيلين غليكول) بتراكيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG) ثلاث مرات متتالية وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery، فكانت النتيجة 100.49%، كما في الجدول: (2-1-1)

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 53855 | | |
| Std - 2 | 57561 | | |
| Std - 3 | 56326 | | |
| Std - 4 | 59096 | Average | 57833 |
| Std - 5 | 61494 | SD | 2602.3 |
| Std - 6 | 58666 | RSD | 4.49 |

**Table: Accuracy: (2-1-1)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) |
|---|---|---|---|---|
| (Gly & PG) with St 50%- 1 | 2.5 | 28988 | 50.12 | 100.25 |
| (Gly & PG) with St 50%- 2 | 2.5 | 28646 | 49.53 | 99.06 |
| (Gly & PG) with St 50%- 3 | 2.5 | 29263 | 50.60 | 101.20 |
| (Gly & PG) with St 100%- 1 | 5 | 58460 | 101.08 | 101.08 |
| (Gly & PG) with St 100%- 2 | 5 | 58067 | 100.40 | 100.40 |
| (Gly & PG) with St 100%- 3 | 5 | 58020 | 100.32 | 100.32 |
| (Gly & PG) with St 120%- 1 | 6 | 69242 | 119.73 | 99.77 |
| (Gly & PG) with St 120%- 2 | 6 | 70431 | 121.78 | 101.49 |
| (Gly & PG) with St 120%- 3 | 6 | 69951 | 120.95 | 100.79 |
| | | | **Average** | **100.49** |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-1-2- طريقة: HPLC – RID – C18

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم تم حقن كل من محاليل العينات الثلاثة (غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400) بتراكيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG) ثلاث مرات متتالية وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery، فكانت النتيجة 100.38%، كما في الجدول: (2-1-2)

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 46369 | | |
| Std - 2 | 46310 | | |
| Std - 3 | 45444 | Average | 45756.8 |
| Std - 4 | 45360 | SD | 534.8 |
| Std - 5 | 45301 | RSD | 1.17 |

**Table: Accuracy: (2-1-2)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) |
|---|---|---|---|---|
| (Gly & PG & PEG) with St 50%- 1 | 2.5 | 22782 | 49.79 | 99.58 |
| (Gly & PG & PEG) with St 50%- 2 | 2.5 | 22749 | 49.72 | 99.43 |
| (Gly & PG & PEG) with St 50%- 3 | 2.5 | 23023 | 50.32 | 100.63 |
| (Gly & PG & PEG)with St 100%- 1 | 5 | 46200 | 100.97 | 100.97 |
| (Gly & PG & PEG)with St 100%- 2 | 5 | 46261 | 101.10 | 101.10 |
| (Gly & PG & PEG) with St 100%- 3 | 5 | 45727 | 99.93 | 99.93 |
| (Gly & PG & PEG) with St 120%- 1 | 6 | 54542 | 119.20 | 99.33 |
| (Gly & PG & PEG) with St 120%- 2 | 6 | 55557 | 121.42 | 101.18 |
| (Gly & PG & PEG) with St 120%- 3 | 6 | 55605 | 121.52 | 101.27 |
| | | | Average | **100.38** |

## 3-1-2- طريقة: HPLC – RID – L21

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم تم حقن كل من محاليل العينات الثلاثة (غليسرين وبولي ايتيلين غليكول 400) بتراكيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG) ثلاث مرات متتالية وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery، فكانت النتيجة 101.76%، كما في الجدول: (2-1-3)



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 30493 | | |
| Std - 2 | 30976 | | |
| Std - 3 | 31303 | Average | 31021.8 |
| Std - 4 | 31577 | SD | 429.4 |
| Std - 5 | 30760 | RSD | 1.38 |

**Table: Accuracy: (2-1-3)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) |
|---|---|---|---|---|
| (Gly & PEG) with St 50%- 1 | 2.5 | 15914 | 51.30 | 102.60 |
| (Gly & PEG) with St 50%- 2 | 2.5 | 16047 | 51.73 | 103.46 |
| (Gly & PEG) with St 50%- 3 | 2.5 | 16815 | 54.20 | 108.41 |
| (Gly & PEG)with St 100%- 1 | 5 | 30973 | 99.84 | 99.84 |
| (Gly & PEG)with St 100%- 2 | 5 | 31098 | 100.25 | 100.25 |
| (Gly & PEG) with St 100%- 3 | 5 | 31273 | 100.81 | 100.81 |
| (Gly & PEG) with St 120%- 1 | 6 | 36974 | 119.19 | 99.32 |
| (Gly & PEG) with St 120%- 2 | 6 | 37100 | 119.59 | 99.66 |
| (Gly & PEG) with St 120%- 3 | 6 | 37777 | 121.78 | 101.48 |
| | | | Average | **101.76** |

## 2-1-4- طريقة: HPTLC - Scanner

تم حقن خمس حقن 2 µl متتالية من المحلول المعياري على صفيحة TLC، ثم ثلاث حقن متتالية من محاليل العينات الثلاثة (غليسرين) بتراكيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وبعد ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة وقراءة الاستجابات لم تزد قيمة RSD لبقع المعياري عن 15%، وتم حساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery، فكانت النتيجة 106.36% من أجل مادة غليسرين كما في الجدول: (2-1-4-a).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 928 | | |
| Std - 2 | 964 | | |
| Std - 3 | 957 | Average | 934.2 |
| Std - 4 | 886 | SD | 30.7 |
| Std - 5 | 936 | RSD | 3.29 |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

**Table: Accuracy: (2-1-4-a)**

| Sample | Volume | Area | Concentration(%) | Recovery(%) |
|---|---|---|---|---|
| (Gly) with St 50%- 1 | 2.5 | 588 | 62.94 | 125.88 |
| (Gly) with St 50%- 2 | 2.5 | 541 | 57.91 | 115.82 |
| (Gly) with St 50%- 3 | 2.5 | 515 | 55.13 | 110.25 |
| (Gly)with St 100%- 1 | 5 | 978 | 104.69 | 104.69 |
| (Gly)with St 100%- 2 | 5 | 937 | 100.30 | 100.30 |
| (Gly) with St 100%- 3 | 5 | 890 | 95.27 | 95.27 |
| (Gly) with St 120%- 1 | 6 | 1129 | 120.85 | 100.71 |
| (Gly) with St 120%- 2 | 6 | 1136 | 121.60 | 101.33 |
| (Gly) with St 120%- 3 | 6 | 1154 | 123.53 | 102.94 |
| | | | **Average** | **106.36** |

وتم إعادة نفس العمل من أجل عينات بروبيلين غليكول بتراكيز (50%، 100%، 120% من DEG)، فكان متوسط النسبة المئوية للاستعادة للعينات يساوي 103.89%، كما في الجدول: (2-1-4-b).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 611 | | |
| Std - 2 | 602 | | |
| Std - 3 | 565 | Average | 588.0 |
| Std - 4 | 605 | SD | 25.0 |
| Std - 5 | 557 | RSD | 4.26 |

**Table: Accuracy: (2-1-4-b)**

| Sample | Volume | Area | Concentration(%) | Recovery(%) |
|---|---|---|---|---|
| (PG) with St 50%- 1 | 2.5 | 312 | 53.06 | 106.12 |
| (PG) with St 50%- 2 | 2.5 | 309 | 52.55 | 105.10 |
| (PG) with St 50%- 3 | 2.5 | 317 | 53.91 | 107.82 |
| (PG) with St 100%- 1 | 5 | 586 | 99.66 | 99.66 |
| (PG) with St 100%- 2 | 5 | 595 | 101.19 | 101.19 |
| (PG) with St 100%- 3 | 5 | 620 | 105.44 | 105.44 |
| (PG) with St 120%- 1 | 6 | 716 | 121.77 | 101.47 |
| (PG) with St 120%- 2 | 6 | 749 | 127.38 | 106.15 |
| (PG) with St 120%- 3 | 6 | 720 | 122.45 | 102.04 |
| | | | **Average** | **103.89** |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2- الدقة : Precision

### 2-2-1- التكرارية: Repeatability

### 2-2-1-1- طريقة: GC – FID – G43

تم حقن ست حقن 1 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 15%، ثم حقن محاليل العينات التسعة (غليسرين وبروبيلين غليكول)، ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة، فكانت النتيجة 101.38%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 1.16%، كما في الجدول: (2-2-1-1).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 53605 | | |
| Std - 2 | 54061 | | |
| Std - 3 | 59163 | | |
| Std - 4 | 57508 | Average | 56886.8 |
| Std - 5 | 59151 | SD | 2463.50 |
| Std - 6 | 57833 | RSD | 4.33 |

**Table: Repeatability: (2-2-1-1)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1-(Gly & PG) with St 50% | 2.5 | 28376 | 49.88 | 99.76 |
| 2-(Gly & PG) with St 50% | 2.5 | 28555 | 50.20 | 100.39 |
| 3-(Gly & PG) with St 50% | 2.5 | 28532 | 50.16 | 100.31 |
| 4-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 58851 | 103.45 | 103.45 |
| 5-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 57339 | 100.79 | 100.79 |
| 6-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 57719 | 101.46 | 101.46 |
| 7-(Gly & PG) with St 120% | 6 | 69839 | 122.77 | 102.31 |
| 8-(Gly & PG) with St 120% | 6 | 69743 | 122.60 | 102.17 |
| 9-(Gly & PG) with St 120% | 6 | 69488 | 122.15 | 101.79 |
| | | | Average | 101.38 |
| | | | SD | 1.17 |
| | | | RSD | 1.16 |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-1-2-طريقة: HPLC – RID – C18

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن محاليل العينات التسعة (غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400)، ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة فكانت النتيجة 99.84%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 1.07%، كما في الجدول: (2-2-1-2).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 36688 | | |
| Std - 2 | 37869 | | |
| Std - 3 | 37745 | Average | 37539.0 |
| Std - 4 | 37645 | SD | 482.3 |
| Std - 5 | 37748 | RSD | 1.28 |

**Table: Repeatability: (2-2-1-2)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1-(Gly & PG & PEG) with St 50% | 2.5 | 18513 | 49.32 | 98.63 |
| 2-(Gly & PG& PEG) with St 50% | 2.5 | 18598 | 49.54 | 99.09 |
| 3-(Gly & PG& PEG) with St 50% | 2.5 | 18552 | 49.42 | 98.84 |
| 4-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 37125 | 98.90 | 98.90 |
| 5-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 37881 | 100.91 | 100.91 |
| 6-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 37412 | 99.66 | 99.66 |
| 7-(Gly & PG& PEG) with St 120% | 6 | 45575 | 121.41 | 101.17 |
| 8-(Gly & PG& PEG) with St 120% | 6 | 45048 | 120.00 | 100.00 |
| 9-(Gly & PG& PEG) with St 120% | 6 | 45655 | 121.62 | 101.35 |
| | | | Average | 99.84 |
| | | | SD | 1.07 |
| | | | RSD | 1.07 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-1-3-طريقة: HPLC – RID – L21

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن محاليل العينات التسعة (غليسرين وبولي ايتيلين غليكول 400)، ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة فكانت النتيجة 101.50%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 1.33%، كما في الجدول: (2-2-1-3).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 28482 | | |
| Std - 2 | 29260 | | |
| Std - 3 | 29610 | Average | 29322.4 |
| Std - 4 | 29637 | SD | 495.5 |
| Std - 5 | 29623 | RSD | 1.69 |

**Table: Repeatability: (2-2-1-3)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1-(Gly & PEG) with St 50% | 2.5 | 14842 | 50.62 | 101.23 |
| 2-(Gly & PEG) with St 50% | 2.5 | 15030 | 51.26 | 102.52 |
| 3-(Gly & PEG) with St 50% | 2.5 | 14987 | 51.11 | 102.22 |
| 4-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 30184 | 102.94 | 102.94 |
| 5-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 29547 | 100.77 | 100.77 |
| 6-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 30258 | 103.19 | 103.19 |
| 7-(Gly & PEG) with St 120% | 6 | 35249 | 120.21 | 100.18 |
| 8-(Gly & PEG) with St 120% | 6 | 35662 | 121.62 | 101.35 |
| 9-(Gly & PEG) with St 120% | 6 | 34881 | 118.96 | 99.13 |
| | | | Average | 101.50 |
| | | | SD | 1.35 |
| | | | RSD | 1.33 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-1-4-طريقة HPTLC - Scanner:

تم حقن خمس حقن 2 µl متتالية من المحلول المعياري على صفيحة TLC، ثم تسع حقن متتالية من العينات التسعة (غليسرين)، ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وبعد ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة وقراءة الاستجابات وحساب قيمة RSD لبقع المعياري لم تزد عن 15%، ومتوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery 103.87%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 10.81% من أجل مادة غليسرين كما في الجدول: (2-2-1-4-a).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 323 | | |
| Std - 2 | 303 | | |
| Std - 3 | 309 | Average | 309.0 |
| Std - 4 | 292 | SD | 12.3 |
| Std - 5 | 318 | RSD | 3.97 |

**Table: Repeatability: (2-2-1-4-a)**

| Sample | Volume | Area | Concentration(%) | Recovery(%) |
|---|---|---|---|---|
| 1-(Gly) with St 50% | 2.5 | 177 | 57.28 | 114.56 |
| 2-(Gly) with St 50% | 2.5 | 184 | 59.55 | 119.09 |
| 3-(Gly) with St 50% | 2.5 | 181 | 58.58 | 117.15 |
| 4-(Gly) with St 100% | 5 | 312 | 100.97 | 100.97 |
| 5-(Gly) with St 100% | 5 | 318 | 102.91 | 102.91 |
| 6-(Gly) with St 100% | 5 | 272 | 88.03 | 88.03 |
| 7-(Gly) with St 120% | 6 | 347 | 112.30 | 93.58 |
| 8-(Gly) with St 120% | 6 | 345 | 111.65 | 93.04 |
| 9-(Gly) with St 120% | 6 | 391 | 126.54 | 105.45 |
| | | | Average | 103.87 |
| | | | SD | 11.23 |
| | | | RSD | 10.81 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

وتم إعادة نفس العمل من أجل 9 عينات بروبيلين غليكول ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، فكان متوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery 100.59%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 5.08% كما في الجدول: (2-2-1-4-b).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 408 | | |
| Std - 2 | 391 | | |
| Std - 3 | 409 | Average | 406.8 |
| Std - 4 | 425 | SD | 12.5 |
| Std - 5 | 401 | RSD | 3.06 |

**Table: Repeatability: (2-2-1-4-b)**

| Sample | Volume | Area | Concentration(%) | Recovery(%) |
|---|---|---|---|---|
| 1-( PG) with St 50% | 2.5 | 194 | 47.69 | 95.38 |
| 2-( PG) with St 50% | 2.5 | 202 | 49.66 | 99.31 |
| 3-( PG) with St 50% | 2.5 | 229 | 56.29 | 112.59 |
| 4-( PG) with St 100% | 5 | 397 | 97.59 | 97.59 |
| 5-( PG) with St 100% | 5 | 396 | 97.35 | 97.35 |
| 6-( PG) with St 100% | 5 | 418 | 102.75 | 102.75 |
| 7-( PG) with St 120% | 6 | 481 | 118.24 | 98.53 |
| 8-( PG) with St 120% | 6 | 502 | 123.40 | 102.84 |
| 9-( PG) with St 120% | 6 | 483 | 118.73 | 98.94 |
| | | | Average | 100.59 |
| | | | SD | 5.11 |
| | | | RSD | 5.08 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-2- الدقة الوسطى: Intermediate Precision

### 2-2-2-1-طريقة: GC – FID – G43

تم حقن ست حقن 1 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 15%، ثم حقن محاليل العينات التسعة (غليسرين وبروبيلين غليكول)، ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة فكانت النتيجة 102%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 0.56%، كما في الجدول: (2-2-2-1).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 46121 | | |
| Std - 2 | 48058 | | |
| Std - 3 | 51801 | | |
| Std - 4 | 50624 | Average | 49339.17 |
| Std - 5 | 49758 | SD | 1999.81 |
| Std - 6 | 49673 | RSD | 4.053 |

**Table: Intermediate Precision: (2-2-2-1)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) | Analyst's name |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-(Gly & PG) with St 50% | 2.5 | 25168 | 51.08 | 102.16 | LA |
| 2-(Gly & PG) with St 50% | 2.5 | 25015 | 50.77 | 101.54 | LA |
| 3-(Gly & PG) with St 50% | 2.5 | 24989 | 50.72 | 101.43 | LA |
| 4-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 50462 | 102.41 | 102.41 | HG |
| 5-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 50135 | 101.75 | 101.75 | HG |
| 6-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 50785 | 103.07 | 103.07 | HG |
| 7-(Gly & PG) with St 120% | 6 | 60848 | 123.49 | 102.91 | RN |
| 8-(Gly & PG) with St 120% | 6 | 60234 | 122.25 | 101.87 | RN |
| 9-(Gly & PG) with St 120% | 6 | 60311 | 122.40 | 102.00 | RN |
| | | | Average | 102 | |
| | | | SD | 0.57 | |
| | | | RSD | 0.56 | |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-2-2-طريقة: HPLC – RID – C18

تم حقن خمس حقن 20 µl1 متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن محاليل العينات التسعة (غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400)، ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة فكانت النتيجة 101.28%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 1.40%، كما في الجدول: (2-2-2-2).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 19979 | | |
| Std - 2 | 20060 | | |
| Std - 3 | 20046 | Average | 20130.6 |
| Std - 4 | 20182 | SD | 160.5 |
| Std - 5 | 20386 | RSD | 0.79 |

**Table: Intermediate Precision: (2-2-2-2)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) | Analyst's name |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-(Gly & PG & PEG) with St 50% | 2.5 | 10177 | 50.55 | 101.11 | MA |
| 2-(Gly & PG& PEG) with St 50% | 2.5 | 10020 | 49.77 | 99.55 | MA |
| 3-(Gly & PG& PEG) with St 50% | 2.5 | 10315 | 51.24 | 102.48 | MA |
| 4-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 20700 | 102.83 | 102.83 | HG |
| 5-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 20257 | 100.63 | 100.63 | HG |
| 6-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 19894 | 98.82 | 98.82 | HG |
| 7-(Gly & PG& PEG) with St 120% | 6 | 24617 | 122.29 | 101.91 | EA |
| 8-(Gly & PG& PEG) with St 120% | 6 | 24498 | 121.70 | 101.41 | EA |
| 9-(Gly & PG& PEG) with St 120% | 6 | 24828 | 123.33 | 102.78 | EA |
| | | | Average | 101.28 | |
| | | | SD | 1.41 | |
| | | | RSD | 1.40 | |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-2-3-طريقة: HPLC – RID – L21

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن محاليل العينات التسعة (غليسرين وبولي ايتيلين غليكول 400)، ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة فكانت النتيجة 101.16%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 1.87%، كما في الجدول: (2-2-2-3).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 32318 | | |
| Std - 2 | 33166 | | |
| Std - 3 | 32657 | Average | 32839.8 |
| Std - 4 | 32755 | SD | 398.1 |
| Std - 5 | 33303 | RSD | 1.21 |

**Table: Intermediate Precision: (2-2-2-3)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) | Analyst's name |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-(Gly & PEG) with St 50% | 2.5 | 16745 | 50.99 | 101.98 | MA |
| 2-(Gly & PEG) with St 50% | 2.5 | 16505 | 50.26 | 100.52 | MA |
| 3-(Gly & PEG) with St 50% | 2.5 | 16849 | 51.31 | 102.61 | MA |
| 4-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 33449 | 101.86 | 101.86 | HG |
| 5-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 33209 | 101.12 | 101.12 | HG |
| 6-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 33504 | 102.02 | 102.02 | HG |
| 7-(Gly & PEG) with St 120% | 6 | 40347 | 122.86 | 102.38 | EA |
| 8-(Gly & PEG) with St 120% | 6 | 40019 | 121.86 | 101.55 | EA |
| 9-(Gly & PEG) with St 120% | 6 | 37991 | 115.69 | 96.40 | EA |
| | | | Average | 101.16 | |
| | | | SD | 1.89 | |
| | | | RSD | 1.87 | |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-2-2-4-طريقة: HPTLC - Scanner

تم حقن خمس حقن 2 µl متتالية من المحلول المعياري على صفيحة TLC، ثم تسع حقن متتالية من العينات التسعة (غليسرين)، ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، وبعد ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة وقراءة الاستجابات وحساب قيمة RSD لبقع المعياري لم تزد عن 15%، ومتوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery يساوي 105%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 9.64% من أجل مادة غليسرين كما في الجدول: (2-2-2-4-a).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 303 | | |
| Std - 2 | 260 | | |
| Std - 3 | 251 | Average | 272.8 |
| Std - 4 | 269 | SD | 20.2 |
| Std - 5 | 281 | RSD | 7.41 |

**Table: Intermediate Precision: (2-2-2-4-a)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) | Analyst's name |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-(Gly) with St 50% | 2.5 | 157 | 57.55 | 115.10 | MA |
| 2-(Gly) with St 50% | 2.5 | 163 | 59.75 | 119.50 | MA |
| 3-(Gly) with St 50% | 2.5 | 129 | 47.29 | 94.57 | MA |
| 4-(Gly) with St 100% | 5 | 262 | 96.04 | 96.04 | HG |
| 5-(Gly) with St 100% | 5 | 292 | 107.04 | 107.04 | HG |
| 6-(Gly) with St 100% | 5 | 272 | 99.71 | 99.71 | HG |
| 7-(Gly) with St 120% | 6 | 325 | 119.13 | 99.28 | EA |
| 8-(Gly) with St 120% | 6 | 317 | 116.20 | 96.84 | EA |
| 9-(Gly) with St 120% | 6 | 389 | 142.60 | 118.83 | EA |
| | | | Average | 105 | |
| | | | SD | 10.15 | |
| | | | RSD | 9.64 | |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

وتم إعادة نفس العمل من أجل 9 عينات بروبيلين غليكول ثلاثة من كل تركيز (50%، 100%، 120% من معياري DEG)، فكان متوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery 105%، والانحراف المعياري النسبي لقيم الاستعادة السابقة 8.94% كما في الجدول: (2-2-2-4-b).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 354 | | |
| Std - 2 | 333 | | |
| Std - 3 | 301 | Average | 321.8 |
| Std - 4 | 314 | SD | 21.6 |
| Std - 5 | 307 | RSD | 6.73 |

**Table: Intermediate Precision: (2-2-2-4-b)**

| Sample | Volume | Area | Concentration (%) | Recovery (%) | Analyst's name |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-( PG) with St 50% | 2.5 | 178 | 55.31 | 110.63 | MA |
| 2-( PG) with St 50% | 2.5 | 192 | 59.66 | 119.33 | MA |
| 3-( PG) with St 50% | 2.5 | 183 | 56.87 | 113.74 | MA |
| 4-( PG) with St 100% | 5 | 341 | 105.97 | 105.97 | HG |
| 5-( PG) with St 100% | 5 | 310 | 96.33 | 96.33 | HG |
| 6-( PG) with St 100% | 5 | 296 | 91.98 | 91.98 | HG |
| 7-( PG) with St 120% | 6 | 370 | 114.98 | 95.82 | EA |
| 8-( PG) with St 120% | 6 | 426 | 132.38 | 110.32 | EA |
| 9-( PG) with St 120% | 6 | 384 | 119.33 | 99.44 | EA |
| | | | Average | 105 | |
| | | | SD | 9.37 | |
| | | | RSD | 8.94 | |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-3- النوعية: Specificity

### 2-3-1- طريقة: GC – FID – G43

تم حقن ست حقن 1 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 15%، ثم حقن محلول العينة الشاهدة (غليسرين وبروبيلين غليكول)، فلم تظهر استجابة لمادة DEG، ثم حقن العينات الثلاثة (غليسرين وبروبيلين غليكول) بتركيز 100% من معياري DEG، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة في العينات الثلاثة، فكانت النتيجة 101.71%، كما في الجدول: (2-3-1) .

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 56535 | | |
| Std - 2 | 55725 | | |
| Std - 3 | 56377 | | |
| Std - 4 | 59176 | Average | 56388.8 |
| Std - 5 | 54068 | SD | 1650.5 |
| Std - 6 | 56452 | RSD | 2.93 |

**Table: Specificity: (2-3-1)**

| Sample | Volume | Area | Percentage % | Average % |
|---|---|---|---|---|
| (Gly & PG) | 0 | 0 | 0.00 | 0 |
| 1-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 57684 | 102.30 | 101.71 |
| 2-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 57229 | 101.49 | |
| 3-(Gly & PG) with St 100% | 5 | 57148 | 101.35 | |

### 2-3-2- طريقة: HPLC – RID – C18

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن محلول العينة الشاهدة (غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400)، فلم تظهر استجابة لمادة DEG، ثم حقن العينات الثلاثة (غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400) بتركيز 100% من معياري DEG، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة في العينات الثلاثة، فكانت النتيجة 102.33%، كما في الجدول: (2-3-2)



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 20653 | | |
| Std - 2 | 20793 | | |
| Std - 3 | 21148 | Average | 20876.0 |
| Std - 4 | 20887 | SD | 181.1 |
| Std - 5 | 20899 | RSD | 0.87 |

**Table: Specificity: (2-3-2)**

| Sample | Volume | Area | Percentage % | Average % |
|---|---|---|---|---|
| (Gly & PG& PEG) | 0 | 0 | 0.00 | 0 |
| 1-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 21600 | 103.47 | 102.33 |
| 2-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 21237 | 101.73 | |
| 3-(Gly & PG& PEG) with St 100% | 5 | 21252 | 101.80 | |

## 2-3-3- طريقة: HPLC – RID – L21

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن محلول العينة الشاهدة (غليسرين وبولي ايتيلين غليكول 400)،، فلم تظهر استجابة لمادة DEG، ثم حقن العينات الثلاثة (غليسرين وبولي ايتيلين غليكول 400) بتركيز 100% من معياري DEG، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة في العينات الثلاثة، فكانت النتيجة 101.91%، كما في الجدول: (2-3-3)

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 32318 | | |
| Std - 2 | 33166 | | |
| Std - 3 | 32657 | Average | 32839.8 |
| Std - 4 | 32755 | SD | 398.1 |
| Std - 5 | 33303 | RSD | 1.21 |

**Table: Specificity: (2-3-3)**

| Sample | Volume | Area | Percentage % | Average % |
|---|---|---|---|---|
| (Gly & PEG) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 33449 | 101.86 | 101.91 |
| 2-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 33449 | 101.86 | |
| 3-(Gly & PEG) with St 100% | 5 | 33504 | 102.02 | |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-3-4- طريقة: HPLC – UV – C8

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من طبقة البنتان بعد تحضير عينة من المحلول المعياري، وتم تسجيل مساحة قمم DEG وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم تم حقن طبقة البنتان لمحلول العينة الشاهدة (غليسرين)، فلم تظهر استجابة لمادة DEG، ثم الحقن من طبقة البنتان للعينات الثلاثة (غليسرين) بتركيز 100% من معياري DEG، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة، فكانت النتيجة 104.32%.

ثم تم حقن طبقة البنتان لمحلول العينة الشاهدة (بروبيلين غليكول)، فلم تظهر استجابة لمادة DEG، ثم الحقن من طبقة البنتان للعينات الثلاثة (بروبيلين غليكول) بتركيز 100% من معياري DEG، وحساب متوسط النسبة المئوية للاستعادة، فكانت النتيجة 105.58%، كما في الجدول: (2-3-4).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 39670 | | |
| Std - 2 | 39342 | | |
| Std - 3 | 38785 | Average | 39296.4 |
| Std - 4 | 38945 | SD | 425.3 |
| Std - 5 | 39740 | RSD | 1.08 |

**Table: Specificity: (2-3-4)**

| Sample | Volume | Area | Percentage % | Average % |
|---|---|---|---|---|
| Glycerin | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1- (Gly) with St 100% | 5 | 40129 | 102.12 | 104.32 |
| 2- (Gly) with St 100% | 5 | 41287 | 105.07 | |
| 3- (Gly) with St 100% | 5 | 41569 | 105.78 | |
| PG | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1- (PG) with St 100% | 5 | 41782 | 106.33 | 105.58 |
| 2- (PG) with St 100% | 5 | 42012 | 106.91 | |
| 3- (PG) with St 100% | 5 | 40673 | 103.50 | |

## 2-3-5- طريقة: HPTLC - Scanner

تم حقن خمس حقن 2 µl متتالية من المحلول المعياري على صفيحة TLC، ثم حقنة من محلول العينة الشاهدة (غليسرين)، ثم ثلاث حقن متتالية من العينات الثلاثة (غليسرين) بتركيز 100% من معياري DEG، وبعد ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة وقراءة الاستجابات لم تزد قيمة RSD لبقع المعياري



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

عن 15%، ولم تظهر استجابة لمادة DEG في العينة الشاهدة، ومتوسط النسبة المئوية للاستعادة في العينات الثلاثة 103.19% من أجل مادة غليسرين كما في الجدول: (2-3-5-a).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 323 | | |
| Std - 2 | 322 | | |
| Std - 3 | 312 | Average | 311.4 |
| Std - 4 | 303 | SD | 11.5 |
| Std - 5 | 297 | RSD | 3.68 |

**Table: Specificity: (2-3-5-a)**

| Sample | Volume | Area | Percentage % | Average % |
|---|---|---|---|---|
| Glycerin | 0 | 0 | 0.0 | 0 |
| 1- (Gly) with St 100% | 5 | 329 | 105.65 | 103.19 |
| 2- (Gly) with St 100% | 5 | 321 | 103.08 | |
| 3- (Gly) with St 100% | 5 | 314 | 100.83 | |

وتم إعادة نفس العمل على صفيحة TLC أخرى من أجل عينة شاهدة (بروبيلين غليكول) لم تعطي استجابة، وثلاث عينات (بروبيلين غليكول) بتركيز 100% من معياري DEG، فكان متوسط النسبة المئوية للاستعادة Recovery يساوي 97.74%، كما في الجدول: (2-3-5-b).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 444 | | |
| Std - 2 | 440 | | |
| Std - 3 | 450 | Average | 439.6 |
| Std - 4 | 453 | SD | 16.8 |
| Std - 5 | 411 | RSD | 3.82 |

**Table: Specificity: (2-3-5-b)**

| Sample | Volume | Area | Percentage % | Average % |
|---|---|---|---|---|
| PG | 0 | 0 | 0.0 | 0 |
| 1- (PG) with St 100% | 5 | 409 | 93.04 | 97.74 |
| 2- (PG) with St 100% | 5 | 436 | 99.18 | |
| 3- (PG) with St 100% | 5 | 444 | 101.00 | |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

### 2-3-6- طريقة: HPTLC- $I_2$ or $KMnO_4$

تم اعتماد حجم حقنة 1 µl لطريقة البرمنغنات، و 8 µl لطريقة اليود، بحقن حقنتين متتاليتين من المحلول المعياري على صفيحتي TLC، ثم حقنة من محلول العينة الشاهد، ثم ثلاث حقن متتالية من العينات الثلاثة بتركيز 100% من المعياري، وبعد ترحيل الطور المتحرك على كلا الصفيحتين، تم إظهار البقع في الصفيحة الأولى بطريقة الرذ بمحلول برمنغنات البوتاسيوم، والثانية بالتعريض لليود المتصعد بالحرارة، فلم تظهر بقعة لمادة DEG في العينة الشاهدة، وظهرت بقع متساوية تقريباً لمادة DEG في المعياري والعينات الثلاثة بتركيز 100% من المعياري في كلا الطريقتين.

## 2-4- الخطية: Linearity & المجال: Range

### 2-4-1- طريقة: GC – FID – G43

تم حقن ست حقن 1 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 15%، ثم حقن محاليل معيارية بتراكيز متدرجة تغطي المجال المحدد دستورياً لكشف الشوائب من 50% - 120% من تركيز المعياري (50%، 75%، 100%، 125%، 150%)، وتسجيل الاستجابة لكل منها كما في الجدول: (2-4-1).

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 56535 | | |
| Std - 2 | 55725 | | |
| Std - 3 | 56377 | | |
| Std - 4 | 59176 | Average | 56219.8 |
| Std - 5 | 54068 | SD | 1694.1 |
| Std - 6 | 55438 | RSD | 3.01 |

**Table: Linear & Working rang: (2-4-1)**

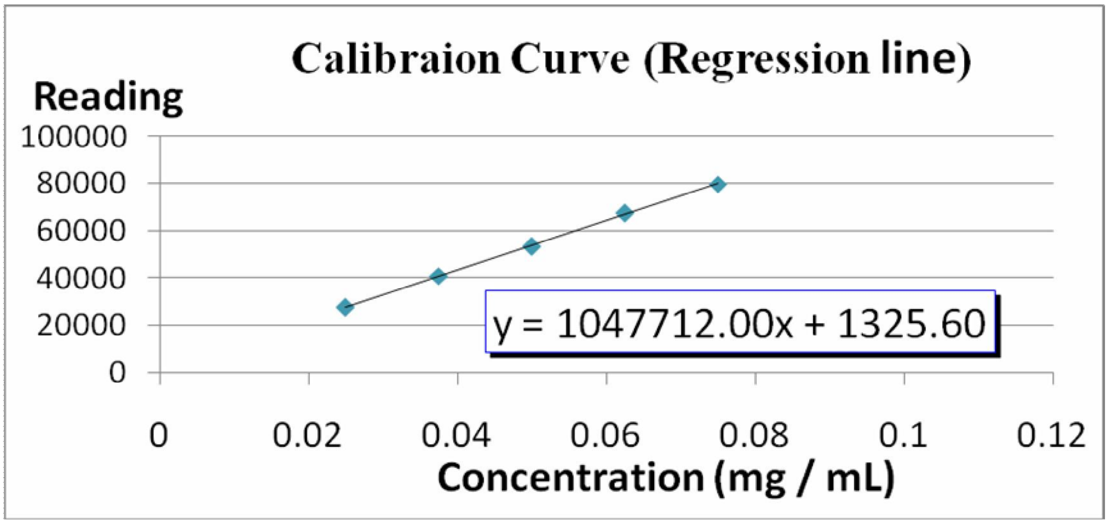
| St. NO | Concentration | | Area | Predicted Area | Response factor | Residual factor | Residual factor% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (%) | mg /ml | | | | | |
| 1 | 50 | 0.025 | 27504 | 27518 | 1100160 | -14.40 | -0.05 |
| 2 | 75 | 0.0375 | 40858 | 40615 | 1089547 | 243.20 | 0.60 |
| 3 | 100 | 0.05 | 53150 | 53711 | 1063000 | -561.20 | -1.06 |
| 4 | 125 | 0.0625 | 67258 | 66808 | 1076128 | 450.40 | 0.67 |
| 5 | 150 | 0.075 | 79786 | 79904 | 1063813 | -118.00 | -0.15 |

| | |
|---|---|
| Correlation Factor | 0.9998 |
| Slope | 1047712.0 |
| Intercept | 1325.60 |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ثم رسم الخط بياني لهذه الاستجابات، وتم حساب معامل الارتباط Correlation Factor: 0.9998، كما في الشكل: (2-4-1)




**الشكل: (2-4-1) معادلة الارتداد الخطية ( Linear Regression Equation)**

## 2-4-2- طريقة: HPLC – RID – C18

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن محاليل معيارية بتراكيز متدرجة تغطي المجال المحدد دستورياً لكشف الشوائب من 50% - 120% من تركيز المعياري (50%، 75%، 100%، 125%، 150%)، وتسجيل الاستجابة لكل تركيز، كما في الجدول: (2-4-2)، ثم رسم الخط بياني لهذه الاستجابات، وتم حساب معامل الارتباط Correlation Factor: 0.9975، كما في الشكل: (2-4-2)

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 28454 | | |
| Std - 2 | 28693 | | |
| Std - 3 | 28563 | Average | 28281.2 |
| Std - 4 | 27896 | SD | 405.8 |
| Std - 5 | 27800 | RSD | 1.43 |

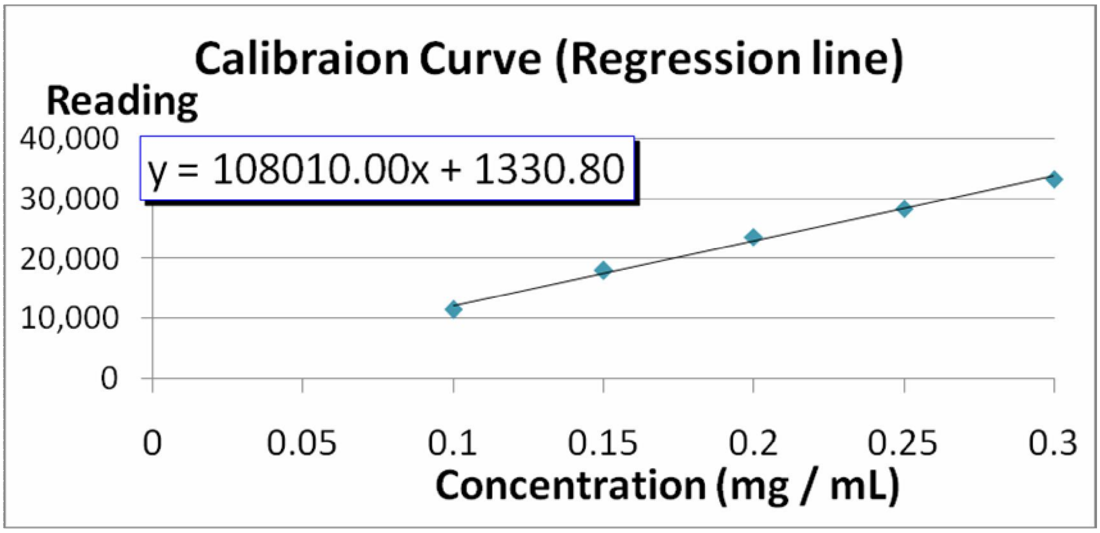


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

**Table: Linear & Working rang: (2-4-2)**

| St.NO | Concentration (%) | Concentration (mg/ml) | Area | Predicted Area | Response factor | Residual factor | Residual factor% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 50 | 0.1 | 11408 | 12132 | 114080 | -723.80 | -6.34 |
| 2 | 75 | 0.15 | 18038 | 17532 | 120253 | 505.70 | 2.80 |
| 3 | 100 | 0.2 | 23607 | 22933 | 118035 | 674.20 | 2.86 |
| 4 | 125 | 0.25 | 28363 | 28333 | 113452 | 29.70 | 0.10 |
| 5 | 150 | 0.3 | 33248 | 33734 | 110826 | -485.80 | -1.46 |

| | |
|---|---|
| Correlation Factor | 0.9975 |
| Slope | 108010.0 |
| Intercept | 1330.80 |




**الشكل: (2-4-2) معادلة الارتداد الخطية (Linear Regression Equation)**

## 2-4-3- طريقة: HPLC – RID – L21

تم حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن محاليل معيارية بتراكيز متدرجة تغطي المجال المحدد دستورياً لكشف الشوائب من 50% - 120% من تركيز المعياري (50%، 75%، 100%، 125%، 150%)، وتسجيل الاستجابة لكل تركيز، كما في الجدول: (2-4-3)، ثم رسم الخط بياني لهذه الاستجابات، وتم حساب معامل الارتباط Correlation Factor: 0.9969، كما في الشكل: (2-4-3)



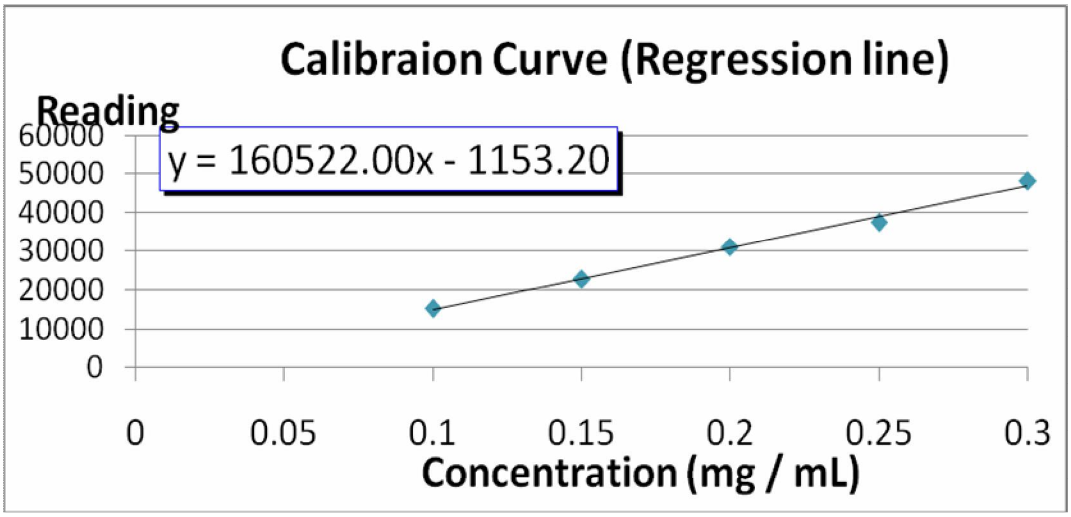
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 30851 | | |
| Std - 2 | 31309 | | |
| Std - 3 | 31606 | Average | 31058.4 |
| Std - 4 | 30152 | SD | 575.9 |
| Std - 5 | 31374 | RSD | 1.85 |

**Table: Linear & Working rang: (2-4-3)**

| St.NO | Concentration | | Area | Predicted Area | Response factor | Residual factor | Residual factor% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (%) | mg / ml | | | | | |
| 1 | 50 | 0.1 | 15253 | 14899 | 152530 | 354.00 | 2.32 |
| 2 | 75 | 0.15 | 22835 | 22925 | 152233 | -90.10 | -0.39 |
| 3 | 100 | 0.2 | 31182 | 30951 | 155910 | 230.80 | 0.74 |
| 4 | 125 | 0.25 | 37370 | 38977 | 149480 | -1607.3 | -4.30 |
| 5 | 150 | 0.3 | 48116 | 47003 | 160387 | 1112.6 | 2.31 |

| | |
|---|---|
| Correlation Factor | 0.9969 |
| Slope | 160522.0 |
| Intercept | -1153.20 |




**(Linear Regression Equation ) الشكل: (2-4-3) معادلة الارتداد الخطية**



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-4-4- طريقة: HPTLC- Scanner

تم حقن خمس حقن 2 µl متتالية من المحلول المعياري على صفيحة TLC، ثم حقن محاليل معيارية بتراكيز متدرجة تغطي المجال المحدد دستورياً لكشف الشوائب من 50% - 120% من تركيز المعياري (50%، 75%، 100%، 125%، 150%)، وبعد ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة وقراءة الاستجابات لم تزد قيمة RSD لبقع المعياري عن 15%، وتم تسجيل الاستجابة لكل تركيز، كما في الجدول: (2-4-4)، ثم رسم الخط بياني لهذه الاستجابات، وتم حساب معامل الارتباط Correlation Factor: 0.9971، كما في الشكل: (2-4-4)

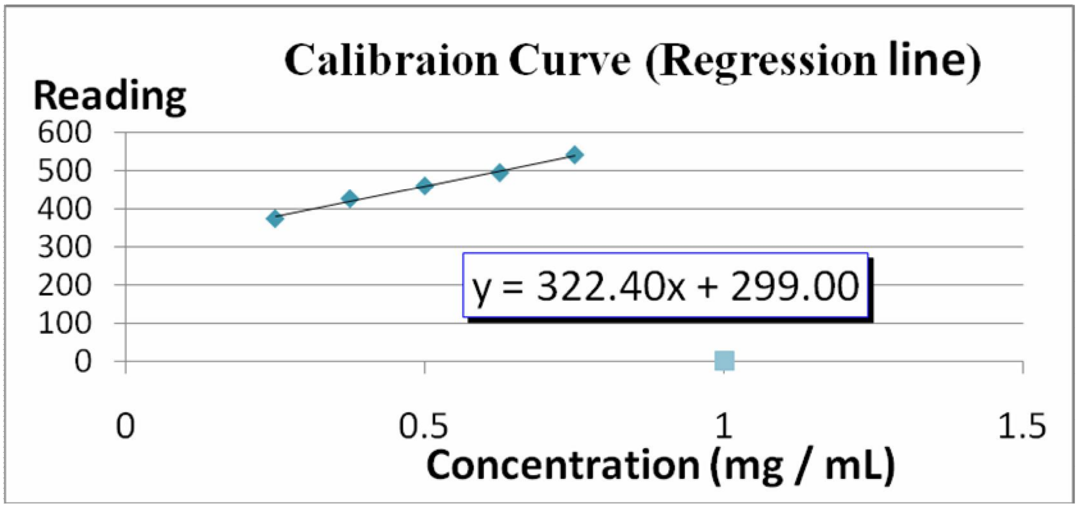
| Standard. NO | Area | | |
|---|---|---|---|
| Std - 1 | 555 | | |
| Std - 2 | 548 | | |
| Std - 3 | 544 | Average | 560.8 |
| Std - 4 | 571 | SD | 17.5 |
| Std - 5 | 586 | RSD | 3.11 |

**Table: Linear & Working rang: (2-4-4)**

| St. NO | Concentration | | Area | Predicted Area | Response factor | Residual factor | Residual factor% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (%) | mg /ml | | | | | |
| 1 | 50 | 0.25 | 375 | 379.6 | 1500.0 | -4.60 | -1.23 |
| 2 | 75 | 0.375 | 427 | 419.9 | 1138.7 | 7.10 | 1.66 |
| 3 | 100 | 0.5 | 461 | 460.2 | 922.0 | 0.80 | 0.17 |
| 4 | 125 | 0.625 | 496 | 500.5 | 793.6 | -4.50 | -0.91 |
| 5 | 150 | 0.75 | 542 | 540.8 | 722.7 | 1.20 | 0.22 |

| Correlation Factor | 0.9971 |
|---|---|
| Slope | 322.4 |
| Intercept | 299.00 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit




**الشكل: (2-4-4) معادلة الارتداد الخطية (Linear Regression Equation)**

## 2-5- حد الكشف & حد القياس الكمي:
## Detection Limit & Quantification Limit

### 2-5-1- طريقة: GC – FID – G43

تم حقن المحاليل المعيارية بتدرج من التركيز الأدنى إلى التركيز الأعلى حتى ظهور استجابة بشكل قمة لمادة DEG، فكان هذا التركيز يساوي 0.5% من تركيز المعياري أي يعادل 0.00025 ملغ/مل.
كما تم حساب الضجيج noise عند حقن المحلول الشاهد، وحساب حد الكشف الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 3 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 0.5% من تركيز المعياري أي يعادل 0.00025 ملغ/مل.

وتم حساب حد القياس الكمي الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 10 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 2% من تركيز المعياري أي يعادل 0.001 ملغ/مل.

### 2-5-2- طريقة: HPLC – RID – C18

تم حقن المحاليل المعيارية بتدرج من التركيز الأدنى إلى التركيز الأعلى حتى ظهور استجابة بشكل قمة لمادة DEG، فكان هذا التركيز يساوي 0.5% من تركيز المعياري أي ما يعادل 0.001 ملغ/مل.
كما تم حساب الضجيج noise عند حقن المحلول الشاهد، وحساب حد الكشف الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 3 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 0.5% من تركيز المعياري أي يعادل 0.001 ملغ/مل.

وتم حساب حد القياس الكمي الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 10 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 2% من تركيز المعياري أي يعادل 0.004 ملغ/مل.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-5-3- طريقة: HPLC – RID – L21

تم حقن المحاليل المعيارية بتدرج من التركيز الأدنى إلى التركيز الأعلى حتى ظهور استجابة بشكل قمة لمادة DEG، فكان هذا التركيز يساوي 2% من تركيز المعياري أي ما يعادل 0.004 ملغ/مل.
كما تم حساب الضجيج noise عند حقن المحلول الشاهد، وحساب حد الكشف الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 3 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 2% من تركيز المعياري أي يعادل 0.004 ملغ/مل.

وتم حساب حد القياس الكمي الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 10 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 7% من تركيز المعياري أي يعادل 0.014 ملغ/مل.

## 2-5-4- طريقة: HPLC – UV- C8

تم حساب الضجيج noise ثم حساب حد الكشف الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 3 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 11.2% من تركيز المعياري أي 0.0056 ملغ/مل.

## 2-5-5- طريقة: HPTLC - Scanner

تم حساب الضجيج noise ثم حساب حد الكشف الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 3 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 6.6% من تركيز المعياري أي 0.033 ملغ/مل.

وتم حساب حد القياس الكمي الذي يقابل قمة ارتفاعها عن خط القاعدة يساوي 10 أضعاف الضجيج، وهذا التركيز يساوي 21.8% من تركيز المعياري أي 0.109 ملغ/مل.

## 2-5-6- طريقة: HPTLC- $I_2$ or $KMnO_4$

تم حقن المحاليل المعيارية بتدرج من التركيز الأدنى إلى التركيز الأعلى على صفيحتي TLC، وبعد ترحيل الطور المتحرك على كلا الصفيحتين، تركت لتجف ثم تم تعريض الصفيحة الأولى إلى بخار اليود المتصعد بالحرارة، فظهرت بقع بنية اللون بمساحات متدرجة حتى وصلت إلى حد الكشف الذي لم تظهر دونه أي بقعة، وهذا التركيز يساوي 1.75 ملغ/مل من مادة DEG عند حقن 2 μl من هذا التركيز.

كما تم رذ الصفيحة الثانية بمحلول برمنغنات البوتاسيوم، فظهرت بعد حوالي 5 دقائق بقع صفراء اللون بمساحات متدرجة حتى وصلت إلى حد الكشف الذي لم تظهر دونه أي بقعة، وهذا التركيز يساوي 0.125 ملغ/مل من مادة DEG عند حقن 2 μl من هذا التركيز.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-6- المتانة: Robustness

### 2-6-1- طريقة: HPLC – RID – C18

نغير معدل التدفق عما هو في الطريقة (0.5 مل/دقيقة)، زيادة ونقصاناً بمعدل 0.1 مل/دقيقة، أي نغيره ليكون بالترتيب 0.4، 0.5، 0.6 مل/دقيقة، وفي كل تدفق يتم تطبيق ما يلي:
حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري DEG، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن عينة (غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400) بتركيز 100% من معياري DEG، وحساب النسبة المئوية للاستعادة في العينة، وزمن الاحتباس النسبي من أجل DEG في العينة نسبة إلى المعياري من أجل كل معدل تدفق، فكانت النتائج كما في الجدول: (2-6-1).

**Table: Robustness: (2-6-1)**

| Flow Rate | 0.4 ml/min | 0.5 ml/min | 0.6 ml/min |
|---|---|---|---|
| Standard. NO | Area (DEG) | Area (DEG) | Area (DEG) |
| Std - 1 | 70770 | 50828 | 38602 |
| Std - 2 | 70995 | 51369 | 39104 |
| Std - 3 | 71289 | 51132 | 38682 |
| Std - 4 | 71639 | 51796 | 38183 |
| Std - 5 | 72289 | 51796 | 38351 |
| Average | **71396.4** | **51384.2** | **38584.4** |
| SD | **595.9** | **422.0** | **351.9** |
| RSD | **0.83** | **0.82** | **0.91** |
| (Gly &PG &PEG) with DEG100% | 72249 | 51873 | 38855 |
| Percentage% | 101.27 | 100.95 | 100.70 |
| $t_R$. Std | 23.7 | 16.7 | 14 |
| $t_R$. Sample | 23.1 | 16.38 | 13.6 |
| Relative $t_R$ ($R_R$) | 0.975 | 0.98 | 0.97 |

### 2-6-2- طريقة: HPLC – RID – L21

نغير معدل التدفق عما هو في الطريقة (0.7 مل/دقيقة)، زيادة ونقصاناً بمعدل 0.1 مل/دقيقة، أي نغيره ليكون بالترتيب 0.6، 0.7، 0.8 مل/دقيقة، وفي كل تدفق تم تطبيق ما يلي:

حقن خمس حقن 20 µl متتالية من المحلول المعياري DEG، وتسجيل مساحة القمم وحساب RSD، فلم يزد عن 2%، ثم حقن عينة (غليسرين وبولي ايتيلين غليكول 400) بتركيز 100% من معياري DEG،



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

وحساب النسبة المئوية للاستعادة في العينة، وزمن الاحتباس النسبي من أجل DEG في العينة نسبة إلى المعياري من أجل كل معدل تدفق، فكانت النتائج كما في الجدول: (2-6-2)

**Table: Robustness: (2-6-2)**

| Flow Rate | 0.6 ml/min | 0.7 ml/min | 0.8 ml/min |
|---|---|---|---|
| Standard. NO | Area (DEG) | Area (DEG) | Area (DEG) |
| Std - 1 | 37674 | 26596 | 27741 |
| Std - 2 | 36675 | 26256 | 28131 |
| Std - 3 | 37571 | 26295 | 27091 |
| Std - 4 | 38056 | 26518 | 27205 |
| Std - 5 | 36759 | 26038 | 27488 |
| Average | **37347.0** | **26340.6** | **27531.2** |
| SD | **603.6** | **222.2** | **420.1** |
| RSD | **1.62** | **0.84** | **1.53** |
| (Gly & PEG) with DEG100% | 38006.0 | 26897.0 | 27676.0 |
| Percentage% | 101.76 | 102.11 | 100.53 |
| $t_R$. Std | 30.67 | 26.7 | 22.85 |
| $t_R$. Sample | 30.71 | 26.68 | 22.85 |
| Relative $t_R$ ($R_R$) | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

## -3-6-2 طريقة: HPTLC - Scanner

نغير المسافة التي يصل لها الطور المتحرك عما هو في الطريقة (90 ملم)، زيادة ونقصاناً بمعدل 10 ملم، أي نغيره ليكون بالترتيب (80، 90، 100 ملم)، كما نغير نوع صفيحة TLC المستخدمة، فنستخدم صفائح ألمنيوم وصفائح زجاج، وفي كل مرة تم تطبيق ما يلي:

حقن خمس حقن 2 μl متتالية من المحلول المعياري DEG على صفيحة TLC ثم حقنة عينة (غليسرين) بتركيز 100% من معياري DEG، وبعد ترحيل الطور المتحرك على الصفيحة وقراءة الاستجابات كانت قيمة RSD لبقع المعياري لا تزيد عن 15%.
ثم تم حساب النسبة المئوية للاستعادة في العينة، ومعامل الاحتباس النسبي من أجل DEG في العينة نسبة إلى المعياري من أجل كل مسافة يصل إليها الطور المتحرك، فكانت النتائج كما في الجدول: (2-6-3-a).

ثم تم إعادة نفس العمل من أجل عينة بروبيلين غليكول بتركيز 100% من معياري DEG، فكانت النتائج كما في الجدول: (2-6-3-b).



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

**Table: Robustness: (2-6-3-a)**

| Solvent front position | 80 mm | 90 mm | 100 mm |
|---|---|---|---|
| Plate type | aluminum | glass | aluminum |
| Standard. NO | Area (DEG) | Area (DEG) | Area (DEG) |
| Std - 1 | 531 | 928 | 461 |
| Std - 2 | 509 | 964 | 498 |
| Std - 3 | 490 | 957 | 484 |
| Std - 4 | 493 | 886 | 530 |
| Std - 5 | 497 | 936 | 514 |
| Average | **504.0** | **934.2** | **497.4** |
| SD | **16.7** | **30.7** | **26.7** |
| RSD | **3.32** | **3.29** | **5.36** |
| (Gly) with DEG100% | 507 | 937 | 505 |
| Percentage% | 100.60 | 100.30 | 101.53 |
| $R_F$. Std | 0.43 | 0.56 | 0.51 |
| $R_F$. Sample | 0.43 | 0.51 | 0.50 |
| Relative $R_F$ | 1.00 | 0.91 | 0.98 |

**Table: Robustness: (2-6-3-b)**

| Solvent front position | 80 mm | 90 mm | 100 mm |
|---|---|---|---|
| Plate type | aluminum | glass | aluminum |
| Standard. NO | Area (DEG) | Area (DEG) | Area (DEG) |
| Std - 1 | 283 | 611 | 461 |
| Std - 2 | 272 | 602 | 498 |
| Std - 3 | 266 | 565 | 484 |
| Std - 4 | 274 | 605 | 530 |
| Std - 5 | 306 | 557 | 514 |
| Average | **280.2** | **588.0** | **497.4** |
| SD | **15.7** | **25.0** | **26.7** |
| RSD | **5.59** | **4.26** | **5.36** |
| (PG) with DEG100% | 286 | 595 | 491 |
| Percentage% | 102.07 | 101.19 | 98.71 |
| $R_F$. Std | 0.49 | 0.56 | 0.51 |
| $R_F$. Sample | 0.48 | 0.49 | 0.47 |
| Relative $R_F$ | 0.98 | 0.88 | 0.92 |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# نتائج تحليل العينات

تم تحليل العينات التي تم جمعها للدراسة والتي تشمل:

- سواغات عديدة الغول Polyol Excipients (غليسرين & بروبيلين غليكول PG & بولي ايتيلين غليكول PEG400 ).
- أشكال صيدلانية Pharmaceutical Forms (شرابات فموية & قطورات فموية & محاليل).

وذلك بتطبيق ثلاثة طرائق مختلفة من طرائق المقايسات الكمية المدروسة، فوجدت بعض عينات المواد الأولية ملوثة بمادة دي ايتيلين غليكول DEG ولكن بنسب لا تتجاوز النسب المسموحة المحددة دستورياً (0.1%)، وذلك بعد تطبيق القانون التالي:

النسبة المئوية لمادة DEG في العينة =

$$100 \times P \times \frac{\text{تركيز DEG في المحلول المعياري (ملغ/مل)}}{\text{تركيز العينة في محلول العينة (ملغ/مل)}} \times \frac{\text{مساحة قمة DEG (العينة)}}{\text{مساحة قمة DEG (المعياري)}}$$

## 3-1- تحليل السواغات عديدة الغول: Polyol Excipients

### 3-1-1- طريقة: GC – FID – G43

تم اختيار عينات غليسرين أو بروبيلين غليكول من العينات التي تم جمعها، واستبعاد عينات بولي ايتيلين غليكول 400 حيث لا يمكن كشف DEG فيها بهذه الطريقة. فكانت النتائج كما في الجدول (3-1-1).

**الجدول: (3-1-1) نتائج تحليل عينات المواد الأولية بطريقة GC – FID – G43**

| رقم العينة | رمز العينة | وزن العينة غ/50 مل | وزن DEG (Stock) ملغ/100 مل | متوسط مساحة DEG(العينة) | متوسط مساحة DEG(المعياري) | نسبة DEG% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A,G-1 | 2.50 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 2 | A,G-2 | 2.50 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 3 | A,PG | 2.54 | 50.1 | 0 | 59975 | 0 |
| 4 | B,G | 2.51 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 5 | B,PG | 2.51 | 50.1 | 0 | 57666 | 0 |
| 6 | E,G | 2.54 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 7 | E,PG | 2.51 | 50.1 | 0 | 59975 | 0 |
| 8 | C,G | 2.54 | 50.2 | 1727 | 62634 | 0.0027 |
| 9 | C,PG | 2.59 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 10 | H,G | 2.56 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 11 | K,G | 2.51 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 12 | K,PG | 2.52 | 50.1 | 0 | 57666 | 0 |
| 13 | F,G | 2.51 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 14 | F,PG | 2.51 | 50.1 | 0 | 59975 | 0 |
| 15 | D,G | 2.53 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |
| 16 | D,PG | 2.51 | 50.2 | 0 | 62634 | 0 |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-1-3- طريقة: HPLC – RID – C18

تم اختيار عينات غليسرين أو بولي ايتيلين غليكول 400 أو بروبيلين غليكول من العينات التي تم جمعها، أي تم العمل على جميع عينات المواد الأولية المدروسة بهذه الطريقة، فكانت النتائج كما في الجدول (2-1-3).

**الجدول: (2-1-3) نتائج تحليل عينات المواد الأولية بطريقة HPLC – RID – C18**

| رقم العينة | رمز العينة | وزن العينة غ/ 25 مل | وزن DEG (Stock) ملغ/ 100 مل | متوسط مساحة DEG(العينة) | متوسط مساحة DEG(المعياري) | نسبة % DEG |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A,G-1 | 5.02 | 101.2 | 0 | 28767 | 0 |
| 2 | A,G-2 | 5.05 | 104.2 | 0 | 52429 | 0 |
| 3 | A,PG | 5.11 | 104.3 | 0 | 45212 | 0 |
| 4 | A,PEG | 5.01 | 104.2 | 5389 | 52429 | 0.0106 |
| 5 | B,G | 5.15 | 102.2 | 0 | 34078 | 0 |
| 6 | B,PG | 5.31 | 104.3 | 0 | 45212 | 0 |
| 7 | B,PEG | 5.01 | 109.1 | 7618 | 37539 | 0.0219 |
| 8 | E,G | 5.05 | 101.2 | 0 | 28767 | 0 |
| 9 | E,PG | 5.02 | 104.3 | 0 | 45212 | 0 |
| 10 | E,PEG | 5.00 | 104.2 | 8119 | 52429 | 0.0160 |
| 11 | C,G | 5.04 | 101.2 | 5423 | 28767 | 0.0187 |
| 12 | C,PG | 5.01 | 104.3 | 0 | 45212 | 0 |
| 13 | C,PEG | 5.00 | 104.3 | 4977 | 45212 | 0.0114 |
| 14 | H,G | 5.06 | 104.3 | 0 | 45212 | 0 |
| 15 | K,G | 5.03 | 101.2 | 0 | 28767 | 0 |
| 16 | K,PG | 5.01 | 104.3 | 0 | 45212 | 0 |
| 17 | K,PEG | 5.00 | 104.2 | 0 | 52429 | 0 |
| 18 | F,G | 5.06 | 101.2 | 0 | 28767 | 0 |
| 19 | F,PG | 5.04 | 104.2 | 0 | 52429 | 0 |
| 20 | D,G | 5.05 | 101.2 | 0 | 28767 | 0 |
| 21 | D,PG | 5.04 | 104.3 | 0 | 45212 | 0 |
| 22 | D,PEG | 5.04 | 109.1 | 648 | 37539 | 0.0019 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 3-1-3- طريقة: HPLC – RID – L21

تم اختيار عينات غليسرين أو بولي ايتيلين غليكول 400 من العينات التي تم جمعها، واستبعاد عينات بروبيلين غليكول حيث لا يمكن كشف DEG فيها بهذه الطريقة فكانت النتائج كما في الجدول (3-1-3).

**الجدول: (3-1-3) نتائج تحليل عينات المواد الأولية بطريقة HPLC – RID – L21**

| العدد | رمز العينة | وزن العينة غ/ 25 مل | وزن DEG (Stock) ملغ/ 100 مل | متوسط مساحة DEG(العينة) | متوسط مساحة DEG(المعياري) | نسبة DEG % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A,G-1 | 5.12 | 100.3 | 0 | 30323 | 0 |
| 2 | A,G-2 | 5.23 | 100.3 | 0 | 30323 | 0 |
| 3 | A,PEG | 5.04 | 100.2 | 3112 | 29867 | 0.0102 |
| 4 | O,G | 5.05 | 100.3 | 0 | 29867 | 0 |
| 5 | O,PEG | 5.19 | 100.2 | 2084 | 29867 | 0.0067 |
| 6 | U,G | 5.42 | 100.3 | 0 | 30323 | 0 |
| 7 | U,PEG | 5.05 | 100.2 | 8599 | 29867 | 0.0283 |
| 8 | C,G | 5.22 | 100.3 | 6308 | 30323 | 0.0198 |
| 9 | C,PEG | 5.03 | 100.2 | 0 | 29867 | 0 |
| 10 | P,G | 5.76 | 100.3 | 0 | 30323 | 0 |
| 11 | K,G | 5.31 | 100.3 | 0 | 30323 | 0 |
| 12 | K,PEG | 5.04 | 100.2 | 0 | 29867 | 0 |
| 13 | F,G | 5.65 | 100.3 | 0 | 30323 | 0 |
| 14 | D,G | 5.18 | 100.3 | 0 | 30323 | 0 |
| 15 | D,PEG | 5.06 | 100.2 | 0 | 29867 | 0 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 2-3- الأشكال الصيدلانية: Pharmaceutical Preparations

تم وضع الإشارة (-) عند بعض العينات المدروسة وذلك يشير إلى ظهور قمم لمواد أخرى موجودة في العينة لها نفس زمن الاحتباس الخاص بمادة DEG ، ولهذا فقد تعذر كشف DEG في هذه العينات.
علماً أنه قد تم إضافة مادة DEG إلى كل من العينات المدروسة، وحقنها وحساب الاستعادة، فكان مساوياً 100% تقريباً من أجل جميع العينات باستثناء العينات التي وضع قربها إشارة (-).

كما تم محاولة تحليل بعض المعلقات، ولكن لم ينجح ذلك بسبب صعوبة ترشيح محلول العينة قبل الحقن لارتفاع التركيز فيها، على الرغم من اللجوء إلى تنبيذ العينة لمدة 5 دقائق وبسرعة 3000 دورة/دقيقة.
ولهذا فقد اقتصر العمل على الشرابات الفموية والقطورات الفموية والمحاليل .

### 3-2-1- طريقة: GC – FID – G43

تم تطبيقها على الأشكال الحاوية على سواغ غليسرين أو بروبيلين غليكول أو كلاهما معاً، ولا تحوي سواغ بولي ايتيلين غليكول 400، وذلك كي لا يتدخل في عملية الفصل، فكانت النتائج كما في الجدول (3-2-1).

**الجدول: (3-2-1) نتائج تحليل عينات الأشكال الصيدلانية بطريقة GC – FID – G43**

| رقم العينة | رمز العينة | وزن العينة غ/ 50 مل | وزن DEG (Stock) ملغ/ 100 مل | متوسط مساحة DEG(العينة) | متوسط مساحة DEG(المعياري) | نسبة DEG% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | السواغات | الشراب |
| 1 | A,1 | 2.53 | 50.2 | 0 | 55171 | 0 | 0 |
| 2 | A,2 | 2.59 | 50.2 | 0 | 52868 | 0 | 0 |
| 3 | A,3 | 2.58 | 50.2 | - | 55171 | - | - |
| 4 | E,1 | 2.51 | 50.2 | 0 | 55171 | 0 | 0 |
| 5 | E,2 | 2.51 | 50.2 | 0 | 55171 | 0 | 0 |
| 6 | C,1 | 2.57 | 50.4 | 0 | 61670 | 0 | 0 |
| 7 | C,2 | 2.65 | 50.4 | 0 | 61670 | 0 | 0 |
| 8 | B,1 | 2.52 | 50.4 | - | 61670 | - | - |
| 9 | K,1 | 2.51 | 50.2 | 0 | 55171 | 0 | 0 |
| 10 | K,2 | 2.52 | 50.2 | 0 | 55171 | 0 | 0 |
| 11 | K,3 | 2.59 | 50.4 | - | 61670 | - | - |
| 12 | F,1 | 2.51 | 50.2 | 0 | 52868 | 0 | 0 |
| 13 | D,1 | 2.56 | 50.4 | 0 | 67942 | 0 | 0 |
| 14 | D,2 | 2.51 | 50.4 | 0 | 67942 | 0 | 0 |
| 15 | D,3 | 2.51 | 50.4 | 0 | 61670 | 0 | 0 |

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## 3-2-2- طريقة: HPLC – RID – C18

تم اختيار الأشكال الصيدلانية الحاوية على سواغ غليسرين أو بروبيلين غليكول أو بولي ايتيلين غليكول 400، أي تم العمل على جميع الأشكال الصيدلانية المدروسة بهذه الطريقة، فكانت النتائج كما في الجدول (3-2-2).

**الجدول: (3-2-2) نتائج تحليل عينات الأشكال الصيدلانية بطريقة HPLC – RID – C18**

| رقم العينة | رمز العينة | وزن العينة غ/ 25 مل | وزن DEG (Stock) ملغ/ 100 مل | متوسط مساحة DEG (العينة) | متوسط مساحة DEG(المعياري) | نسبة DEG % | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | السواغات | الشراب |
| 1 | A,1 | 5.00 | 101.8 | - | 29279 | - | - |
| 2 | A,2 | 5.02 | 101.8 | 0 | 29279 | 0 | 0 |
| 3 | A,3 | 5.06 | 101.8 | 0 | 29279 | 0 | 0 |
| 4 | E,1 | 5.10 | 101.8 | - | 29279 | - | - |
| 5 | E,2 | 5.06 | 101.8 | 0 | 29279 | 0 | 0 |
| 6 | C,1 | 5.08 | 104.5 | 0 | 48956 | 0 | 0 |
| 7 | C,2 | 5.05 | 101.8 | - | 29279 | - | - |
| 8 | B,1 | 5.08 | 104.5 | 0 | 48956 | 0 | 0 |
| 9 | K,1 | 5.03 | 101.8 | 0 | 29279 | 0 | 0 |
| 10 | K,2 | 5.02 | 104.5 | 0 | 48956 | 0 | 0 |
| 11 | K,3 | 5.06 | 104.5 | 0 | 48956 | 0 | 0 |
| 12 | F,1 | 5.02 | 104.5 | 0 | 48956 | 0 | 0 |
| 13 | D,1 | 5.02 | 101.8 | - | 29279 | - | - |
| 14 | D,2 | 5.06 | 101.8 | - | 29279 | - | - |
| 15 | D,3 | 5.00 | 104.5 | 0 | 48956 | 0 | 0 |

## 3-2-3- طريقة: HPLC – RID – L21

تم اختيار الأشكال الصيدلانية الحاوية على سواغ غليسرين أو بولي ايتيلين غليكول 400 أو كلاهما معاً، ولا تحوي على سواغ بروبيلين غليكول، وذلك كي لا يتدخل في عملية الفصل، فكانت النتائج كما في الجدول (3-2-3)

**الجدول: (3-2-3) نتائج تحليل عينات الأشكال الصيدلانية بطريقة HPLC – RID – L21**

| رقم العينة | رمز العينة | وزن العينة غ/ 25 مل | وزن DEG (Stock) ملغ/ 100 مل | متوسط مساحة DEG(العينة) | متوسط مساحة DEG(المعياري) | نسبة DEG% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | السواغات | الشراب |
| 1 | E,1 | 5.06 | 100.2 | - | 29867 | - | - |
| 2 | C,1 | 5.09 | 100.2 | - | 29867 | - | - |
| 3 | D,1 | 5.02 | 100.2 | - | 29867 | - | - |



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# الاستنتاجات والمقترحات

# *Conclusions and Suggestions*

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# الاستنتاجات

# *Conclusions*

تم في هذه الدراسة تطوير أربع طرائق مقايسة كمية ذات مصدوقية وطريقتي اختبار حدية ذات مصدوقية لكشف مادة دي ايتيلين غليكول (DEG) في السواغات عديدة الغول والأشكال الصيدلانية الحاوية عليها، وهذه الطرائق هي:

طريقة استشراب غازي GC مع مكشاف تأين اللهب FID وعمود شعري G43.
طريقتي استشراب سائل عالي الأداء HPLC مع مكشاف قياس الانكسار RID وباستخدام عمود C18 في الأولى وعمودي L21 في الثانية.
طريقة استشراب سائل عالي الأداء HPLC مع مكشاف الأشعة المرئية والأشعة فوق البنفسجية UV/VIS وعمود C8.
طريقتي استشراب الطبقة الرقيقة عالي الأداء HPTLC مع قارئ بقع Scanner في الأولى واستخدام الرذ بالبرمنغنات أو التعريض لليود المتصعد بالحرارة في الثانية.

## طريقة: *GC – FID – G43*

تم تطوير الطريقة الدستورية المطبقة على الغليسرين لتكون طريقة مقايسة لمادة دي ايتيلين غليكول DEG كشائبة ملوثة في مادتين أوليتين هما الغليسرين والبروبيلين غليكول، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليهما والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تتداخل قممها مع قمة مادة DEG.

كما يمكن استخدام هذه الطريقة بعد التحقق من مصدوقيتها في مقايسة مادة ايتيلين غليكول EG كشائبة في الغليسرين، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليه والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تسبب حدوث تداخل يؤثر على النتائج.
ويمكن استخدامها أيضاً في مقايسة مادة EG كشائبة في مادة بروبيلين غليكول، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليها، ولكن بعد إنقاص التدفق لتحسين فصل قمة ايتيلين غليكول عن قمة بروبيلين غليكول، وبالتالي زيادة قيمة Resolution بينهما لتصبح أكثر من 7، ثم التحقق من مصدوقية الطريقة.

وتتميز هذه الطريقة أيضاً بأنها غير مكلفة مادياً إذا توفر جهاز GC وعمود G43، فالطور المتحرك هو غاز الآزوت، والعينات تذاب في الماء المقطر، والمعياري لكل من دي ايتيلين غليكول DEG وغليسرين وبروبيلين غليكول رخيص الثمن.
وإن الوقت اللازم لإنجاز أي تحليل يعتبر مناسباً فزمن كل حقنة 20 دقيقة تلزم لإنهاء البرنامج الحراري المطبق.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## *طريقة: HPLC – RID – C18*

تم تطوير الطريقة المرجعية لكشف DEG في الخمور والعصائر والطريقة الدستورية المطبقة على سواغ دي ايتيلين غليكول ستيارات لتكون طريقة مقايسة لمادة دي ايتيلين غليكول DEG كشائبة في ثلاث مواد أولية: غليسرين وبروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليها، والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تتداخل قممها مع قمة مادة DEG.

ويمكن استخدام هذه الطريقة بعد التحقق من مصدوقيتها في مقايسة مادة ايتيلين غليكول EG كشائبة في مادتين أوليتين: بروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول 400، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليهما والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تسبب حدوث تداخل يؤثر على النتائج.

وتتميز هذه الطريقة أيضاً بأنها طريقة غير مكلفة مادياً، فالطور المتحرك هو الماء المقطر والعينات تذاب أيضاً في الماء المقطر، ومعياري DEG المستخدم رخيص الثمن، إضافة إلى أن العمود المستخدم C18 هو أكثر أعمدة HPLC شيوعاً، ومتوفر في معظم المخابر.
وإن الوقت اللازم لإنجاز أي تحليل يعتبر مناسباً حيث أن تحضير المعياري والعينات بسيط جداً وزمن كل حقنة 18 دقيقة.

## *طريقة: HPLC – RID – L21*

تم تطوير الطريقة المرجعية لكشف DEG في الخمور والعصائر والطريقة الدستورية المطبقة على سواغ دي ايتيلين غليكول ستيارات لتكون طريقة مقايسة لمادة دي ايتيلين غليكول DEG كشائبة في مادتين أوليتين: غليسرين وبولي ايتيلين غليكول 400، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليهما، والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تتداخل قممها مع قمة مادة DEG.

ويمكن استخدام هذه الطريقة بعد التحقق من مصدوقيتها في مقايسة مادة ايتيلين غليكول EG كشائبة في مادة بولي ايتيلين غليكول 400، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليه، والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تسبب حدوث تداخل يؤثر على النتائج.

وتتميز هذه الطريقة بأنها لا تكلف الكثير من المال، فالطور المتحرك هو الماء المقطر والعينات تذاب في الماء المقطر، ومعياري DEG المستخدم رخيص الثمن، إلا أن العمود المستخدم L21 غالي الثمن وقليل الاستخدام نسبياً.
والوقت اللازم لإنجاز أي تحليل يعتبر طويل قليلاً، فزمن كل حقنة حوالي 32 دقيقة، إلا أن تحضير المعياري والعينات بسيط جداً.

## *طريقة: HPLC – UV – C8*

تم تطوير الطريقة المرجعية لكشف DEG و EG في المصل لتكون طريقة كشف لمادة دي ايتيلين غليكول DEG كشائبة في مادتين أوليتين: غليسرين وبروبيلين غليكول، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليهما، والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تؤثر على عملية الاشتقاق المطبقة على العينات قبل حقنها، أو تتداخل قممها مع قمة DEG.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

ويمكن استخدام هذه الطريقة بعد التحقق من مصدوقيتها في مقايسة مادة ايتيلين غليكول EG كشائبة في مادتين أوليتين: غليسرين وبروبيلين غليكول، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليهما، والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تسبب حدوث تداخل يؤثر على النتائج.

وهي طريقة حدية لا يمكن بها تحديد كمية DEG في المواد الأولية والأشكال الصيدلانية بالدقة اللازمة، إلا أنها تعتبر طريقة مقايسة لكل من DEG وEG في المصل.

وتتميز هذه الطريقة أيضاً بأنها غير مكلفة مادياً، فالعمود المستخدم C8 هو من أكثر أعمدة HPLC شيوعاً ومتوفر في معظم المخابر، والمكشاف المستخدم مكشاف الأشعة المرئية والأشعة فوق البنفسجية UV/Vis Detector كثير الاستخدام ومتوفر في جميع مخابر الرقابة الدوائية والغذائية وغيرها.
ولكن إنجاز أي تحليل يحتاج لبعض الوقت والمهارة لتحضير العينات، وزمن كل حقنة يعتبر قصير نسبياً حوالي 12 دقيقة لعينة بروبيلين غليكول وحوالي 20 دقيقة لعينة غليسرين.

## ***طريقة: HPTLC – Scanner***

تم تطوير الطريقة المرجعية الحدية المطبقة على الغليسرين والبروبيلين غليكول والسوربيتول لتكون طريقة مقايسة لمادة دي ايتيلين غليكول DEG كشائبة في مادتين أوليتين: غليسرين وبروبيلين غليكول، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليهما، والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة لها معامل احتباس قريب من معامل الاحتباس الخاص بمادة DEG.

ويمكن استخدام هذه الطريقة بعد التحقق من مصدوقيتها في مقايسة مادة ايتيلين غليكول EG كشائبة في مادتين أوليتين: غليسرين وبروبيلين غليكول، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليهما، والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة تسبب حدوث تداخل يؤثر على النتائج.

وتتميز هذه الطريقة بأنها غير مكلفة مادياً، ولا يحتاج إنجاز أي تحليل لأكثر من صفيحة TLC صغيرة بأبعاد 10 X 10 سم.
وإن الوقت اللازم لإنجاز أي تحليل لا يستغرق سوى ساعة واحدة تقريباً تشمل تحضير المحاليل وحقنها وترحيل الطور المتحرك على الصفيحة وقراءتها، إلا أنها تحتاج إلى مهارة من المحلل أكثر مما تحتاجه طرائق HPLC أو طريقة GC.

## ***طريقة: HPTLC- $I_2$ or $KMnO_4$***

وهي طريقة حدية يمكن استخدامها لكشف مادة دي ايتيلين غليكول DEG كشائبة في الغليسرين، وفي الأشكال الصيدلانية الحاوية عليه، والتي لا تحوي سواغات أخرى أو مواد فعالة لها معامل احتباس قريب من معامل الاحتباس الخاص بمادة DEG. إلا أن طريقة الرذ بالبرمنغنات تفضل على طريقة اليود لأن حد الكشف فيها أصغر.

وتتميز هذه الطريقة بأنها غير مكلفة مادياً، فالميتانول والمواد المكونة للطور المتحرك والمواد المستخدمة في الرذ رخيصة الثمن، ولا يحتاج إنجاز أي تحليل لأكثر من صفيحة TLC صغيرة 10 X 10سم.
والوقت اللازم لإنجاز أي تحليل يعتبر قصيراً

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

## *الطريقة اللونية: الأكسدة بالسيريوم (Cerium Oxidation)*

قمنا بتطبيق الطريقة الدستورية المستخدمة لمقايسة مادة DEG و EG في مركبات بولي ايتيلين غليكول من 450 – 1000، ومركبات بولي ايتيلين غليكول مونو ميتيل إيثر من 600 – 1500، على عينات غليسرين وبروبيلين غليكول، فلم تنجح هذه الطريقة في كشف مادة DEG في أي منها، حيث كان اللون البرتقالي لمحلول العينة يختفي بعد دقيقتين من المزج سواء احتوت العينة على DEG أم لا.

ويمكن إعزاء ذلك إلى تأكسد الغليسرين أو البروبيلين غليكول في شروط التجربة إلى نواتج أكسدة (الفورمالدهيد وحمض الفورميك ) تقوم بتخريب المعقد الملون المتشكل، وقد تم التأكد من ذلك بإضافة الفورمالدهيد أو حمض الفورميك إلى المعقد الملون من DEG والسيريوم فأدى ذلك إلى زوال لونه بسرعة.

## *طرائق استشراب غازي أخرى:*

تعذر إجراء باقي طرائق GC المذكورة في المراجع المختلفة لعدم إمكانية الحصول على الأعمدة المحددة في هذه الطرائق.
وتم إجراء عدة تجارب على عمود محشو packed (SE 52) = (G27)
G27 : 5% فينيل – 95% ميتيل بولي سيلوكسان.
لكن الفصل بين القمم كان سيئاً وزمن الاحتباس قصير لا يتجاوز الدقيقة الواحدة لجميع القمم، لهذا تم الاستعاضة عن هذا العمود بعمود شعري G43.

## *مقارنة نتائج التحقق من مصدوقية الطرائق: Methods Validation*

نستنتج من مقارنة نتائج التحقق من مصدوقية الطرائق المدروسة كما في الجدول (A)، بعد تطبيق جميع المتثابتات المحددة دستورياً ما يلي:

- أن طريقة GC-FID-G43 أفضل طريقة تحليلية ذات مصدوقية، فقد أعطت أصغر قيمة لحد الكشف (0.00025 ملغ/مل) ولحد القياس الكمي (0.001 ملغ/مل) لمادة DEG من بين الطرائق المدروسة ومن الطريقة المرجعية $GC_{(B)}$ (حد الكشف: 0.005 ملغ/مل، حد القياس الكمي: 0.05)، وأعطت أقرب قيمة لمعامل الارتباط من الواحد (0.9998) فهي الأكثر خطية.
كما أن قيمة وسطي الاستعادة يساوي 100.49%، 101.38%، 102.0%، 101.71% عند تطبيق كل من الصحة والتكرارية والدقة الوسطى والنوعية بالترتيب.
وكذلك إن قيمة RSD لقيم الاستعادة تساوي 1.16%، 0.56% عند تطبيق كل من التكرارية والدقة الوسطى بالترتيب.

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

الجدول (A) نتائج التحقق من مصدوقية الطرائق المدروسة Methods Validation

| متثابتات Validation / الطرائق التحليلية | | GC FID G43 | HPLC RID C18 | HPLC RID L21 | HPLC UVD C8 | | HPTLC Scanner | | HPTLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | KMnO4 | I2 |
| | | Gly PG | Gly, PG PEG | Gly PEG | Gly | PG | Gly | PG | Gly | |
| الصحة | الاستعادة % | 100.49 | 100.38 | 101.76 | - | | 106.4 | 103.8 | - | |
| التكرارية | الاستعادة % | 101.38 | 99.84 | 101.5 | - | | 103.9 | 100.5 | - | |
| | %RSD | 1.16 | 1.07 | 1.33 | - | | 10.8 | 5.1 | | |
| الدقة الوسطى | الاستعادة % | 102.0 | 101.28 | 101.16 | - | | 105.0 | 105.0 | - | |
| | %RSD | 0.56 | 1.4 | 1.87 | - | | 9.6 | 8.9 | - | |
| النوعية | الاستعادة % | 101.71 | 102.33 | 101.91 | 104 | 105.5 | 103.2 | 97.7 | | |
| الخطية | معامل الارتباط | 0.9998 | 0.9975 | 0.9969 | - | | 0.9971 | | - | |
| حد الكشف | ملغ/مل | 0.00025 | 0.001 | 0.004 | 0.0056 | | 0.033 | | 0.125 | 1.75 |
| حد القياس الكمي | ملغ/مل | 0.001 | 0.004 | 0.014 | - | | 0.109 | | - | |
| المتانة | الاستعادة % | - | 101.27 | 101.76 | - | | 100.6 | 102.0 | - | |
| | | | 100.95 | 102.11 | | | 100.3 | 101.1 | | |
| | | | 100.70 | 100.53 | | | 101.5 | 98.7 | | |

- تليها طريقة HPLC-RID-C18 وهي طريقة تحليلية ذات مصدوقية تقترب نتائجها من نتائج طريقة GC، فقد أعطت حد كشف (0.001 ملغ/مل) وحد قياس كمي (0.004 ملغ/مل) لمادة DEG، وقيمة معامل الارتباط قريبة من الواحد (0.9975) فهي خطية.
وقيمة وسطي الاستعادة تساوي 100.38%، 99.84%، 101.28%، 102.33% عند تطبيق كل من الصحة والتكرارية والدقة الوسطى والنوعية بالترتيب، كذلك وإن قيمة RSD لقيم الاستعادة تساوي 1.07%، 1.4% عند تطبيق كل من التكرارية والدقة الوسطى بالترتيب.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

- ثم طريقة HPLC-RID-L21 التي هي طريقة تحليلية ذات مصدوقية إلا أن فصل القمم وحدتها يكون أكبر عند استخدام عمود C18 من عمود L21 .
وقد أعطت حد كشف (0.004 ملغ/مل) وحد قياس كمي (0.014 ملغ/مل) لمادة DEG، وقيمة معامل الارتباط قريبة من الواحد (0.9969) فهي خطية.
وقيمة وسطي الاستعادة تساوي 101.76%، 101.5%، 101.16%، 101.91% عند تطبيق كل من الصحة والتكرارية والدقة الوسطى والنوعية بالترتيب، كذلك وإن قيمة RSD لقيم الاستعادة تساوي 1.33%، 1.87% عند تطبيق كل من التكرارية والدقة الوسطى بالترتيب.

- ثم طريقة HPTLC-Scanner وهي طريقة تحليلية ذات مصدوقية لكنها ليست بجودة الطرائق السابقة، وذلك لأن صفيحة TLC تتأثر بمختلف الظروف والشروط المطبقة عليها.
وأعطت حد كشف (0.033 ملغ/مل) وحد قياس كمي (0.109 ملغ/مل) لمادة DEG، وقيمة معامل الارتباط (0.9971) قريبة من قيمة معامل الارتباط في الطريقة المرجعية $TLC\text{-}D_{(E)}$ (0.9986) وقريبة من الواحد.
كما أن قيمة وسطي الاستعادة تساوي 106.4%، 103.9%، 105.0%، 103.2% عند تطبيق كل من الصحة والتكرارية والدقة الوسطى والنوعية بالترتيب لمادة الغليسرين، ويساوي 103.8%، 100.5%، 105.0%، 97.7% عند تطبيق كل من الصحة والتكرارية والدقة الوسطى والنوعية بالترتيب لمادة بروبيلين غليكول.

كذلك إن قيمة RSD لقيم الاستعادة تساوي 10.8%، 9.6% عند تطبيق معايير التكرارية والدقة الوسطى بالترتيب لمادة غليسرين، وقيمة RSD تساوي 5.1%، 8.9% عند تطبيق معايير التكرارية والدقة الوسطى بالترتيب لمادة بروبيلين غليكول.

- أما طريقة HPLC-UVD-C8 فهي طريقة حدية ذات مصدوقية، ويمكن تطويرها لتكون طريقة مقايسة كمية، إلا أن ذلك يحتاج للكثير من الجهد في ضبط شروط العمل.
وقد أعطت حد كشف (0.0056 ملغ/مل) أقل من حد الكشف في طرائق HPTLC، وقيمة وسطي الاستعادة تساوي 104%، 105.5% عند تطبيق النوعية لمادة غليسرين وبروبيلين غليكول بالترتيب.

- بينما طريقة HPTLC مع الرذ بالبرمنغنات فقد أعطت حد كشف (0.125 ملغ/مل)، وأعطت طريقة اليود حد كشف (1.75 ملغ/مل)، وهما أكبر قيمتين لحد الكشف المسجلتين بين الطرائق المدروسة. وإن كلا الطريقتين تعد طريقة حدية، وإن دقة النتائج فيهما تعتمد فقط على المشاهدة العيانية، فلا ينصح باستخدامهما عند وجود بدائل أخرى أكثر مصدوقية.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# المقترحات... .

# *Suggestions*

- التأكيد على مختلف الهيئات المعنية بالصحة والرقابة الدوائية والشركات الدوائية والتجميلية بضرورة إجراء اختبار كشف مادة دي ايتيلين غليكول (DEG) في جميع السواغات عديدة الغول ومشتقاتها المعرضة للتلوث بمادة DEG قبل استخدامها في تصنيع الأدوية والمستحضرات بكافة أنواعها وخاصة المستخدمة منها داخلاً.

- السعي لدى وزارة الصحة لتوجيه مؤسسات الرقابة الدوائية وشركات الصناعة الدوائية لتطبيق طرائق الكشف والمقايسة الحديثة المدروسة من قبلنا فيما يخص اختبار كشف مادة DEG، وضرورة وجود تشريع لهذا الاختبار بشكل خاص، وعدم الاكتفاء بطريقة TLC التي تم تعميمها من قبل وزارة الصحة في عام 2000 . وذلك للأخطار الممكنة الناجمة عن التسمم بهذه المادة ولكثرة حوادث التسمم بها المسجلة في العالم وخصوصاً عند الأطفال.

- ضرورة إعلام السلطات الصحية في حال العثور على مادة دي ايتيلين غليكول DEG بنسب ممنوعة في أي سواغ مستورد، وذلك لتحذير باقي المعامل والشركات والمستودعات لتقوم بإيقاف الاستيراد من هذا المصدر.

- ضرورة إجراء هذا الاختبار على جميع المستحضرات الجاهزة المستوردة الحاوية على أحد السواغات عديدة الغول ومشتقاتها المعرضة للتلوث بمادة DEG.

- متابعة العمل لتطبيق طرائق التحليل في هذه الدراسة على أشكال صيدلانية أخرى لم تشملها الدراسة (محاليل حقنية، مراهم، كريمات، تحاميل، قطرات، غسولات، معاجين أسنان..).

- متابعة العمل بإجراء التحقق من مصدوقية طرائق التحليل في هذه الدراسة لكشف مادة ايتيلين غليكول EG كمياً في مختلف السواغات عديدة الغول والأشكال الصيدلانية الحاوية عليها.

- دراسة إمكانية تطبيق الطرائق المقترحة في هذه الدراسة لكشف مادة دي ايتيلين غليكول DEG وايتيلين غليكول EG في المصل وفي مختلف السوائل الحيوية في البدن.

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# المراجع

# *References*

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# *References* المراجع


1- Richard C. Dart & Emartin Caravati & Micheael A. Mcguigan & Andrew H. Dawson & Steven A. Seifert, " Medical Toxicology ", third Edition: 2004 ; (207 – 210, 196 – 198, 109, 314 – 318, 1223 – 1234, 1802, 1211).

2- Haddad & Shannon & Winchester, "Clinical Management Of Poisoning and Drug Overdose ".Third Edition : 1998 ; (78-79, 492-504, 191-198 ).

3- Hamilton & Hardy & Raymond D. Harbison , " Industrial Toxicology ". Fifth Edition: 1998 ; (114-124).

4- Ijeoma F. Uchegbu & Andreas G. Schatzlein, " Polymer in Drug Delivery ". 2006 ; (172 – 177).

5- Jeanna M. Marraffa & Michael G. Holland & Christine M. Stork & Christopher D. Hoy& Michael J. Hodgman ,"The Journal of Emergency Medicine" , Diethylene Glycol: Widely Used Solvent Presents Serious Poisoning Potential, Vol. 06, No. 025, 17 February 2007.

6- Matthew J. Ellenhorn , "Ellenhorn s Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment Of Human Poisoning ".Second Edition : 1997 ;(47-51, 99-100, 160-161, 1149-1163).

7- – Gold Frank & Flomen Baum & Lewin & Weisman & Howland & Hoffman, "Toxicologic Emergencies ".Sixth Edition: 2002 ; (920-922, 398-402, 1049-1059).

8- James E.F.Reynolds & Kathleem Parfitt & Anne V.Parsons & Sean C. Sweetman, " Martindale, The Complete Drugs Reference ". Thirty – Fifth Edition: 2007 ; (1754 – 1756, 2100, 2152, 2118, 2088).

9- M. Lopez-Sanchez & A. Dominguez-Vidal & M.J. Ayora-Canada & A. Molina-Diaz ," Analytical Chemica Acta ", Assessment of dentifrice adulteration with diethylene glycol by means of ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics , Volume 620, Issues 1-2, 14 July 2008, Pages 113-119.

10- Mary adele J.O`Neil & Ann Smith & Patricia E. Heckelman & John R. Obenchain & Jo Ann R. Gallipeau, " The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biological " Thirteenth Edition: 2001 ; (4493, 3844, 8040, 7729, 3168).

11- Hans Marquardt & Siegfried G. Schafer , " Toxicology ", 1999 ; (631-632, 461-462, 912-928, 18-23).


All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

12- – United States Pharmacopoeia (USP 30 -2007), (911 – 912, 1665, 2748 – 2751, 2386 – 2392, 3000 – 3005, 2492, 3053 – 3054, 3012 – 3015, 3055 – 3057).

13- British Pharmacopoeia (BP 2007)), (759 – 760, 1392, 974 – 975, 762, 527 – 529, 645).

14- David A. Warrell & Edward J. Benz,Jr & Timothy M. Cox & John D. Firth, “Oxford Textbook of Medicine “. Fourth Edition: 2003 ; part 1,913, 894-898), (part 3,470).

15- Paul M. Wax ,”Annals of Internal Medicine “, History of Medicine , 15 March 1995 , Volume 122 Issue 6 , pages 456 – 461 .

16- Francis A. Carey, “Organic Chemistry “, Sixth Edition: 2006 ; (484, 659 – 663, 681, 648, 749, 899, 1262, 1245).

17- Raymond C Rowe & Paul J Sheskey & Paul J. Weller, “ Handbook of Pharmaceutical Excipients “ Fourth Edition: 2004 ; (90, 96, 168, 189).

18- Alfonso R Gennaro, “ Remington, The Science and Practice of pharmacy “. 21th Edition: 2005 ; (218 – 219, 757, 847, 1037 – 1046, 1079, 2028 ) .

19- E Danielle Rentz & Lauren Lewis & Oscar J Mujica & Dana B Barr & Joshua G Schier & Gayanga Weerasekera & Peter Kuklenyik & Michael McGeehin & John Osterloh, “Bulletin of The World Health Organization (BLT), Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study **“** Volume 86, Number 10, October 2008, 737-816**.**

20- Esther Perez & Jacobo Limeres & Inmaculada Tomas, “ Med Oral Patol Oral Cir Bucal “ Toothpaste with DEG, 2008 Apr 1;13(4): E222-3.

21- Katherine L. O`Brien & Joel D. Selanikio & Charleine Hecdivert , “JAMA, Journal American Medical Association, Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by DEG poisoning “ , April 15, 1998- Vol 279,NO. 15 ; (1175 – 1180).

22- Irving S. Rossoff DVM & F ACVPT, The Parthemon Publishing Group , “Encyclopedia Of Clinical Toxicology, A comprehensive Guide and Reference “, 2002 ; (363-364, 437-438) .

23- United States Pharmacopoeia (USP - 1995).

24- British Pharmacopoeia (BP 1998), ( 646 – 647 ).

25- United States Pharmacopoeia (USP 24- 2000), ( 780 – 781 ).

26- British Pharmacopoeia (BP 2000), ( 652 – 653 ).



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

27- European Pharmacopoeia (EP 1997), ( 906 – 907 ).

28- European Pharmacopoeia (EP 2000), ( 0496 ).

29- United States Pharmacopoeia (USP 25 -2002), ( 808 – 809 ).

30- British Pharmacopoeia (BP 2005).

31- British Pharmacopoeia (BP 2001).

32- United States Pharmacopoeia (USP 28 -2005).

33- United States Pharmacopoeia (USP 26- 2003).

34- European Pharmacopoeia (EP 2005).

35- European Pharmacopoeia (EP 2007).

36- Mallinckrodt Baker, "MSDS, Material Safety Data Sheet " number: 08764 ; 02/25/1999.

37- Dr. Wayne A Temple, "International Programme on Chemical Safety ", DEG – draft poisons information monograph for peer review ; October, 2007.

38- Marjory Spraycar & Elizabeth Kandolph & Maureen Barlow Pugh, "Stedman`s, Medical Dictionary ", 26th Edition: 1995.

39- Anthony C Moffat & M David Osselton & Brian Widdop, "Clarke's Analysis of Drugs and Poisons ". Third Edition : 2004 ; (14, 242, 1001, 273 – 278, 161 – 171, 98 – 108, 425 – 445, 500 – 504, 161– 164 ).

40- Judith E. Tintinalli & Gabor D. Kelen & J. Stephan Stapczynski , " Emergency Medicine ".(A comprehensive Study Guide) Sixth Edition: 2004 ; (558-559, 1020-1022, 1065-1070) .

41- Alfred S & Coleman P & Harris D & Wigmore T & Stachowski E & Graudins A, " Clin Toxicol (Phila) ", 2005 ; 43(3): 155-9.

42- – T.W. Graham Solomons, " Solomons, Organic Chemistry ". Sixth Edition: 1996; (136, 346, 421, 397 – 395, 450, 1094 – 1100).

43- Luis A. Ferrari & Leda Giannuzzi , "Forensic Science International ", Clinical parameters, postmortem analysis and estimation of lethal dose in victims of a massive intoxication with diethylene glycol : 4 Oct 2005 ; 153 (1): 45-51.

44- Leo M.L.NO uet & Hoyeschool Gent , " Food Analysis by HPLC ". Second Edition: 2000 ; (303 – 319 ).



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

45- Tao Zhou & Haiying Zhang & Gengli Duan ,“Journal of Separation Science” , Simultaneous determination of DEG and propylene glycol in pharmaceutical products by HPLC after precolumn derivatization with p-toluenesulfonyl isocyanate, 14 July 2007, Volume 30 Issue 16, Pages 2620 – 2627.

46- Jagvir Singh & Shashi khare & A.K. Dutta & N.K. Dubey & A.K. Harit, “Bulletin of The World Health Organization, DEG poisoning in Gurgaon India 1998 “, 2001; 79: 88 – 95.

47- Allen S. Kenyon & Shi Xiaoye & Wang Yan & Ng Wai Har, “Journal of AOAC International, Simple, At-Site Detection of DEG/EG contamination of Glycerin and Glycerin-Based raw materials by TLC “ Vol. 81. NO. 1. 1998 ; (44 – 50).

48- Rockville, Center for Drug Evaluation and Research, “ FDA, U.S. Food and Drug Administration “, Guidance for Industry, Testing of Glycerin for DEG, May 1, 2007.

49- Gembus V & Goullé JP & Lacroix C,“ Journal of Anal Toxicol, Determination of glycols in biological specimens by gas chromatography-mass spectrometry” 2002 Jul-Aug;26(5):280-5.

50- V. Briois & F. Villain & E. Fonda & S. Belin & B. Griesebock & R. Frahm , “J.Phys. Chem American Chemical Society, Time-Resolved Study of the Oxidation of Ethanol by Cerium(IV) using Combined Quick-XANES, UV-Vis, and Raman Spectroscopies “ A 2005, 109, 320 – 329.

51- G. Guilbault & W. H.McCurdy, JR, “J. Phys. Chem, Mechanism and Kinetics of the oxidation of glycerin by cerium(IV) in sulfuric and perchloric acid “ 64, 1825 “. Feb, 1963 , (283).

52- Ralph L. Shriner & Reynold C. Fuson & David Y. Curtin & Terence C. Morrill, “ The Systematic, Identification of Organic Compounds “. Sixth Edition: 1980 ; (110, 197, 148, 536, 244 – 246, 188, 290).

53- Center for Disease Control and Prevention, “ MMWR, Morbidity and Mortality Weekly Report “, Fatalities Associated with Ingestion of DEG – Contaminated Glycerin in Haiti, August 02, 1996 / 45(30); (649– 650).

54- Gold Frank & Flomen Baum & Lewin & Weisman & Howland & Hoffman , “Study Guid Of This Book: Toxicologic Emergencies “.1998, (135, 267, 83, 205).

55- Frank C. Lu & Sam Kacew, “ Lu`s Basic Toxicology, Fundamentals, target organs and risk assessment “, Fourth Edition: 2002 ; (353,57, 200 – 202, 260).

56- John B. Sullivan, Jr & Gary R.Krieger , “ Hazardous Materials Toxicology “. Clinical Principles of Environmental Health: 1992 ; (50-53, 421-422, 1108-1116).

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

57- Robert S.Hoffman & Lewis S.Nelson & Mary Ann Howland & Neal A. Lewin & Neal E. Flomenbaum & Lewis R. Gold frank, “Manual of Toxicologic Emergencies “ eighth Edition: 2007 ; (804 – 812, 791).

58- Hanif M, Mobarak MR, Ronan A, Rahman D, Donovan JJ Jr, Bennish ML, “BMJ , Fatal renal failure caused by DEG in paracetamol elixir – the Bangladesh epidemic “ 1995 Oct 7;311 (7010): 950-1.

59- O`Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C, Placide MF, Louis M, Barr DB, Barr JR, Hospedales CJ, Lewis MJ, Schwartz B, Philen RM, “ JAMA. 1998 Apr 15; 279 (15):1175-80.

60- Marketwire ,“ Health Canada, Update on foreign toothpaste containing DEG “ 2008-81; May 28,2008.

61- Casarett & Doull s & Curtis D. Klaassen, “Toxicology, The Basic Science Of Poisons “. Fifth Edition: 2001 ; (424-427, 751-762).

62- Material Safety Data Sheet, “Bay Systems North America, USA Polyol System “ Article Number: 6705677, version date: 02/04/2006.

63- R. L. Souhami & J. Moxham, “Medicine “, 1998 ; (50 – 51, 908).

64- Kevin McClay & Charles E. Schaefer & Simon Vainberg & Robert J. Steffan, “ American Society for Microbiology “, Biodegradation of Bis(2-chloroethyl) Ether by Xanthobacter sp , Vol. 73, No.21 ;Nov. 2007, p. 6870 – 6875.

65- Jeffrey A. Kraut & Ira Kurtz, “ Journal American Society of Nephrology , Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management” 3: 208-225, 2008.

66- Bryan Ballantyne & William M. Snellings, “ Food and Chemical Toxicology, Developmental toxicity study with DEG dosed by gavage to CD rats and CD-1 mice “ Volume 43, Issue 11, November 2005 ; (1637 – 1646).

67- “ The Washington Manual , Manual of Medical Therapeutics “, 2000 ; (278 – 282).

68- Neill H. Stacey, “Occupational Toxicology “, 1993 ; (301, 50, 206, 211, 248, 68).

69- Donald Mackay & Wan ying Shiu & Kuo-Ching Ma & Sum Chi Lee, “ Physical – Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals “, Second Edition: 2006 ; volume III, (2552 – 2555).

70- Taylor & Francis Group, “ Handbook of: Physical – Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals “. Second Edition: 2006 ; (III, 2553 – 2556).



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

71- Robert J. Boxer, " Essentials of Organic Chemistry ".1997 ; (277, 280, 433, 482, 101, 90, 112 – 114).

72- Michael I.Greenbery,MD & Richard J.Hamilton,MD & Scott D.Philips,MD & Gayla J.McCluskey,CIH, "Occupational, Industrial, and Environmental Toxicology ". second Edition: 2003 ; (40, 228 – 231, 496 – 497).

73- John Mcmurry, "Organic Chemistry ".2008 ; (252 – 261, 720 – 724, 1198 – 1209).

74- William Brown & Thomas Poon, " Introduction to Organic Chemistry ". third Edition: 2005 ; (39, 200 – 202, 133, 220, 598).

75- Maitland Jones, Jr, " Organic Chemistry ": 1997 ; (835 – 839, 442 – 444, 867 – 871, 990, 1251, 1323, 1261).

76- Robert Thornton Morrison & Robert Neilson Boyd,"Morrison and Boyd, Organic Chemistry ", Sixth Edition: 1992 ; (214 – 216, 357, 578, 699, 482, 1090, 1115).

77- Paula Yurkanis Bruice, " Enter national Edition, Organic Chemistry ", Fourth Edition: 2004 ; (455, 858, 1165 – 1167, 1173, 700, 1078 – 1082, 1085).

78- Seyhan N. Ege, "Organic Chemistry, Structure and Reactivity ". third Edition: 1994 ; (482, 337,447, 533, 648, 600, 1165, 1254, 1277).

79- Robert E. Rakel & Edward T. Bope, "Conn`s, Current Therapy ", 2004.

80- Curtis D. Klaassen, & John B. Watkins, "Essentials Of Toxicology". 2003 ; (369 – 370) .

81- Carl A. Burtis & Edward R. Ashwood, "Tietz Textbook of Clinical Chemistry". Second Edition: 1994 ; (1185 – 1187, 1430 – 1439).

82- Parveen Kumar & Michael Clark, "Kumar & Clark, Clinical Medicine ". Sixth Edition: 2007 ; (322, 1012 – 1013, 1102).

83- Brody. Lorner. Minneman, " Human Pharmacology Molecular to Clinical ". third Edition: 1998 ; (443 - 445, 869 – 871, 267 – 273).

84- Yagiela. Dawd. Neidle, " Pharmacology and Therapeutics for Dentistry ". fifth Edition: 2004 ; (729 – 731, 550, 210).

85- Lee Goldman & Dennis Ausiello, "Cecil, Medicine ". 23th Edition: 2008 ; (774 – 779, 787, 853, 1761, 2935 ).

86- Frank A. Barile, " Clinical Toxicology, Principles and Mechanisms ". 2004 ; (26 – 27, 40).

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

87- Bertran G. Katzung, " Basic & Clinical Pharmacology " Eighth Edition: 2001 ; (393,1013 – 1023, 1058 – 1060).

88- Lawrence M. Tierney.Jr & Stephen J.Mcphee & Maxine A. Papadakis, "Current, Medical Diagnosis &Treatment ". 40th Edition: 2001 ; (884, 1582, 1564 – 1569).

89- James E. Brady, " General Chemistry, Principles and Structure ". 1990 ; (440, 767, 810, 80).

90- Thomas E. Higgins," Pollution Prevention hand book ". 2000 ; (352 – 354, 309, 213 – 217).

91- Molly M. Bloomfield, " Chemistry and The Living Organism " Fifth Edition: 1992 ; ( 398, 407, 439, 460, 532, 544 – 548).

92- Raymond Chang, "Chemistry ", Sixth Edition: 1998 ; (486, 556, 956, 425).

93- James N. Spencer & George M. Bodner & Lyman H. Richard, "Chemistry, Structure and Dynamics ", 2006 ; (700 – 701).

94- Philips. Bailey, Jr & Christina A. Bailey, "Organic Chemistry, Brief Survey of Concepts and Application ". 2000 ; (435 – 447).

95- B.S Bahl, "A Textbook of Organic Chemistry",1996, S.Chand & Company India.

96- John Olmsted & Gregory Williams, "Chemistry ",Fourth Edition: 2006 ;(503, 523)

97- S. K. McCune, S. Y. Buckman, W. J. Rodriguez, " FDA Science, A new face on an old problem: Excipient Exposure in the neonatal intensive care unit " 11 th Annual FDA Science Forum, April 27 – 28, 2005.

98- David G. Capco & Gabriela Krochmalnic & Sheldon Penman, "The Journal of Cell Biology, Anew method of preparing embedment –free sections for transmission electron microscopy", May, 1984: volume 98 ; 1878 – 1885.

99- أ.د. محمد عامر المارديني، " المراقبة الدوائية – جامعة دمشق "، 2007-2008: (615 – 632).

100- Sigma – Aldrich Co, " SUPELCO, Bulletin 879A, GC and HPLC phases and packings for USP methods ", 1999.

101- Richard S. Irwin & James M. Rippe, " Intensive Medicine Care ".fifth Edition : 2003 ; (942, 852-860, 518-519, 1367-1379, 1326-1333, 886).

102- S. George Carruthers & Brain B. Hoffman & Kenneth L. Melmon & David W. Niernberg, " Clinical Pharmacology ", Forth Edition: 2000 ; (1105 – 1106).

103- المعجم الطبي الموحد، منظمة الصحة العالمية.



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# الفهرس

# *Index*



All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

# الفهرس Index





All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit